

Bioquímica y clínica del Hipo e Hiperparatiroidismo.

La hormona paratiroidea (PTH) es una hormona secretada por las glándulas paratiroideas, implicada en el mantenimiento de la homeostasis del calcio a través de su acción en el metabolismo fosfocálcico.

Es una hormona proteica, constituida por una cadena lineal de 84 aminoácidos (Aa), con un peso de 9500 Da. Inicialmente la glándula produce una preprohormona de 115 Aa, la cual pierde en el retículo endoplasmático el péptido señal, con los primeros 25 Aa, transformándose en una prohormona de 90 Aa. Ésta en el aparato de Golgi pierde los primeros 6 Aa pertenecientes al extremo N-terminal transformándose en la PTH. PTH es empaquetada en gránulos de secreción, presentando la glándula escasos depósitos de la hormona. El fragmento sintético 1-34 es activo, mientras que la pérdida de los dos primeros aminoácidos (Aa) del extremo N-terminal puede abolir su actividad.

El principal estímulo para la secreción de la PTH son los niveles de calcemia. El nivel de calcio extracelular es detectado por receptores sensores de calcio, los cuales se encuentran ubicados en la membrana plasmática de las células paratiroideas, túbulos renales y células C de la tiroides.

Este receptor presenta tres dominios: uno extracelular (el cual presenta predominantemente Aa ácidos, que interactúan con calcio), un dominio intramembrana constituido por siete hélices, y un dominio intracelular acoplado a proteína Gq y a proteína Gi. Ante un aumento de la calcemia, mediante proteína Gq se activa fosfolipasa C dando como productos a inositol 1-4-5 trifosfato y diacilglicerol (DAG). Inositol 1-4-5 trifosfato induce la apertura de canales de calcio en el retículo endoplasmático con salida de calcio al citosol. Por otro lado el DAG estimula la fosforilación de proteínas intracelulares. La proteína Gi inhibe la adenilatociclasa y reduce los niveles de AMP cíclico. Esto último junto con el aumento de calcio extracelular son estímulos para inhibir la secreción de PTH. Un cofactor importante vinculado a esto es el magnesio.

La concentración de calcio extracelular que mantiene una adecuada secreción de PTH se encuentra entre 6 y 11 mg/dl. Por debajo o encima de estos valores respectivamente, la secreción de PTH no aumenta o disminuye exageradamente.

La PTH ejerce su efecto mediante la unión a receptores acoplados a proteínas Gs presentes en la membrana de células efectoras, que mediante un aumento del AMP cíclico promueve el ingreso de calcio al interior celular.

PTH ejerce efecto sobre sitios claros para tratar de mantener la calcemia en límites de la normalidad. Estos sitios son el hueso, el riñón y el intestino, este último a través de $1,25\text{-(OH)}_2\text{-D}_3$. Cuando se produce una disminución de la calcemia, esta es detectada por los receptores sensibles a calcio a nivel de las células paratiroideas, lo cual produce un aumento de la secreción de PTH.

PTH a nivel óseo actúa a nivel de osteocitos y de osteoclastos. Cuando actúa en osteocitos es cuando ejerce su efecto rápido, mediante la activación de la glucólisis y del ciclo de Krebs, procesos generadores de ácidos orgánicos que facilitan la solubilización del mineral óseo y liberación de calcio al espacio extracelular. También estimula la Ca^{++} ATPasa. Ambos procesos requieren de $1,25\text{-(OH)}_2\text{-D}_3$. Por otro lado PTH estimula la diferenciación a osteoclastos, los que producen resorción ósea. Este efecto es mas lento produciéndose de horas a días.

A nivel renal PTH estimula la reabsorción de calcio en la rama ascendente gruesa del asa de Henle y túbulos distales, mientras que estimula la eliminación de fosfato a nivel proximal. Si bien la acción de PTH a nivel distal con el calcio es de un 10% es de suma importancia este efecto para mantener la homeostasis.

También a nivel renal PTH estimula la $1\text{-}\alpha$ -hidroxilasa, enzima que activa la 25(OH) vitamina D a $1,25\text{-(OH)}_2\text{-D}_3$. Esta última, en intestino estimula la absorción de calcio.

El efecto neto es que la secreción de PTH aumenta la concentración plasmática de calcio y produce un efecto fosfatúrico a fin de evitar la formación y depósito de fosfato de calcio en tejidos blandos. La PTH es degradada en hígado y riñón. Uno de los segmentos, el 1-34, es el que presenta actividad biológica. Tanto los péptidos inactivos, activos como la hormona pueden ser detectados por método radioinmunométrico.

Para el estudio y seguimiento terapéutico de las alteraciones del metabolismo mineral y de los trastornos vinculados a la PTH, es necesario incluir la determinación de la calcemia, albúmina, fosfatemia, magnesemia, 25-OH-vitamina -D, PTH, fosfaturia, calciuria y cretininuria.

La albúmina es útil para realizar la corrección del calcio sérico total y tener una estimación del calcio iónico. Así por cada mg/dl de descenso de la albúmina por debajo de 4 mg/dl se corrige 0.8 mg/dl la calcemia. Otra forma es: Calcio total corregido: calcio total medido + 0.8 (4.0-albúmina sérica). La medición de magnesio en plasma es importante ya que las hipomagnesemias, y las hipermagnesemias, afectan la secreción de PTH. Es por eso que en toda hipocalcemia que no corrige con la administración de calcio hay que tener en cuenta que una hipomagnesemia oculta puede ser la causa de esta hipocalcemia.

La deficiencia de vitamina D, situación muy frecuente, puede ser causa de hipocalcemia también. Las mediciones a nivel renal dan una idea de la excreción urinaria y de si hay patología renal que por aumento de la excreción que ocasione descenso de estos iones en plasma. En cuanto a la determinación de PTH, los mejores métodos son aquellos capaces de distinguir entre PTH y PTHrp (péptido relacionado con la PTH secretado por algunos tumores) y los que detectan tanto el extremo N- terminal como el C- terminal.

Hipoparatiroidismo.

El hipoparatiroidismo es una patología que se caracteriza por una disminución en la secreción de PTH, disminución de la calcemia y aumento de la fosfatemia.

La causa mas frecuente de hipoparatiroidismo es la tiroidectomía, presentando una frecuencia del 0.5 a 6.6 %. Otras causas son la paratiroidectomía o disección de cuello por otra causa, radioterapia cervical. En estos casos el antecedente de la cirugía es de utilidad para el diagnóstico clínico.

También la hemocromatosis y el tratamiento con transfusiones en los pacientes con talasemia, producen acúmulo de hierro, y la enfermedad de Wilson caracterizada por depósito de cobre, o la infiltración de la glándula paratiroidea por células neoplasias, sarcoidosis o amiloidosis son causas a tener en cuenta. La destrucción inmune de la glándula puede ser un hecho aislado o que forma parte de los síndromes autoinmunes poliendócrinos tipo 1, donde el paciente expresará sintomatología o signos de otras enfermedades endócrinas, vitiligo o candidiasis. Otras causas son los defectos genéticos, como el síndrome de DiGeorge.

Independientemente de la causa la hipocalcemia es la manifestación cardinal. Según en el periodo evolutivo que se encuentra el cuadro de hipoparatiroidismo, esta puede ser asintomática, latente o sintomática. La hipocalcemia latente es la que se presenta al examen físico con los signos de Chostek y Trousseau sin clínica manifiesta. En casos de hipocalcemias mas severas el paciente puede presentar cuadros de excitabilidad neuromuscular, y arritmias cardíacas.

Hiperparatiroidismo.

Los pacientes con hiperparatiroidismo se caracterizan por presentar niveles plasmáticos elevados de PTH, elevación de la calcemia y disminución de la fosfatemia o presencia en el límite inferior de la normalidad. El hiperparatiroidismo puede ser de causa primaria, secundaria o terciaria.

La causa mas frecuente de **hiperparatiroidismo primario** es el adenoma paratiroideo en un 85% de los casos. Otras causas son la hiperplasia de la glándula paratiroidea, hiperparatiroidismo primario esporádico, síndromes hereditarios, neoplasia endócrina múltiple tipo 1, hipercalcemia

hipocalciúrica familiar, el hiperparatiroidismo neonatal severo primario, neoplasia endócrina múltiple tipo 2, hiperparatiroidismo asociado a tumor de mandíbula, y el carcinoma paratifoideo en menos del 1% de los casos.

Síndromes hereditarios de hiperparatiroidismo primario. Causada por una hiperfunción de las glándulas paratiroides.

Neoplasia endócrina múltiple tipo 1. Esta es causada por una mutación que inactiva al gen supresor de tumores (gen MEN). Los pacientes pueden presentar neoplasias paratiroides, en hipófisis anterior, o enteropancreáticas. El hiperparatiroidismo está presente en el 85% de los pacientes, el síndrome de Zollinger Ellison en un 35% y el prolactinoma en un 25 % de los casos.

Hipercalcemia hipocalciúrica familiar. Esta alteración se produce por una mutación que inactiva al gen del receptor sensor de calcio. Como consecuencia las células paratiroides no pueden sentir los niveles de calcemia produciéndose de esta forma secreción de PTH a pesar de valores elevados de calcio extracelular. La misma alteración se encuentra en el receptor sensor de calcio a nivel renal.

Hiperparatiroidismo neonatal severo primario. Se produce por inactivación del gen receptor de calcio. Cursa con valores de calcio superiores a 16 mg/dl y niveles elevadísimos de PTH.

Neoplasia endócrina múltiple tipo 2. Causada por una mutación que activa al proto-oncogen RET. Se caracteriza por hiperparatiroidismo, carcinoma medular del tiroides y feocromocitoma.

Hiperparatiroidismo asociado a tumor de mandíbula. Patología rara caracterizada por hiperparatiroidismo, fibromas osificantes de mandíbula, quistes renales, tumor de Wilms y Hamartomas renal. Un 10% presenta carcinoma paratiroideo.

Clínicamente hoy en día el hallazgo de hipercalcemia es un hecho frecuente en exámenes de laboratorio, siendo asintomática la mayoría de las veces y la forma comenzar a diagnosticar un hiperparatiroidismo. Otras veces se puede manifestar como osteopenia, osteoporosis, nefrolitiasis o pancreatitis aguda. También serán frecuentes los síntomas de hipercalcemia dependiendo de la severidad de esta.

En el **hiperparatiroidismo secundario** la hipocalcemia de cualquier causa es un estímulo para la secreción de PTH e hipertrofia de las glándulas paratiroides. En la insuficiencia renal crónica el hiperparatiroidismo secundario es mas severo que en las originadas por otras causas de hipocalcemia. El **hiperparatiroidismo terciario** es el que ocurre luego de un trasplante de riñón.

Pseudohipoparatioidismo. Raro. Caracterizado por una mutación en el receptor para PTH. Se caracteriza por niveles elevados de PTH, disminución de la calcemia y elevación de la fosfatemia.

El estudio del metabolismo mineral es todo un desafío clínico para el arribo de un correcto diagnóstico y elección de una terapéutica adecuada. El entendimiento de las bases químico-fisiológicas son esenciales para un correcto razonamiento.

Bibliografía

1. Shoback D. Hypoparathyroidism. N Engl J Med 359:391, 2008.
2. Marx SJ. Hyperparathyroid and Hypoparathyroid Disorders. N Engl J Med 343:1863, 2000.
3. Eisenbarth GS. Autoimmune Polyendocrine Syndromes. N Engl J Med 350:2068, 2004.
4. Farreras-Rozman. Medicina Interna. Décimo cuarta edición. Pag 2090-2100.
5. Blanco A. Química Biológica. Séptima Edición. 382-398 y 436-437. 1998.