

Patogénesis del hiperparatiroidismo secundario: Importancia de un manejo precoz para evitar el fracaso terapéutico y cambios moleculares irreversibles

Minerva Rodríguez-García, Iñigo Santamaría y Jorge B Cannata-Andía
Servicio de Metabolismo Óseo y Mineral. Instituto Reina Sofía de Investigación.
Hospital Universitario Central de Asturias. Oviedo. España.

PATOGÉNESIS DEL HIPERPARATIROIDISMO

En la insuficiencia renal crónica, la hipocalcemia, la deficiencia de calcitriol y la retención de fósforo estimulan no sólo la síntesis y secreción de PTH, sino también la proliferación e hiperplasia de las células para-

tiroideas^{1, 2}. En la insuficiencia renal crónica, la concentración de calcitriol, que se sintetiza en el riñón a partir de 25 (OH) vit D₃, disminuye de forma progresiva. Como consecuencia disminuye la absorción intestinal de calcio, aumenta la resistencia esquelética a la acción de la PTH y se produce un descenso del número de receptores paratiroides de la vitamina D (VDR); este último hecho conlleva una desinhibición del control genético de la síntesis de parathormona^{2, 3}. Además, en estudios recientes se ha resaltado el papel que tiene el 25 OH vitamina D en el desarrollo de hiperparatiroidismo; los niveles bajos de 25 OH vitamina D son muy frecuentes en población normal y en pacientes con insuficiencia renal

Dirección para correspondencia:

Dr. Jorge B Cannata-Andía.
Servicio de Metabolismo Óseo y Mineral.
Instituto Reina Sofía de Investigación.
Hospital Central de Asturias.
C/Julián Clavería s/n.
33006 Oviedo.

crónica y representan un factor a corregir en todo tipo de pacientes⁴⁻⁶.

Otro factor implicado en el desarrollo del hiperparatiroidismo secundario es la hiperfosforemia, que disminuye la hidroxilación del 25 (OH) vit D₃ y favorece la hipocalcemia, estimulando la síntesis y secreción de PTH. Además, la hiperfosforemia actúa directamente sobre la célula paratiroidea estimulando la síntesis de PTH y la proliferación de las células paratiroides³.

El calcio y el fósforo modifican la síntesis de PTH a nivel post-trascricional y el calcitriol lo hace a nivel trascricional. El calcio bajo y el fósforo elevado aumentan la estabilidad del ARN mensajero de la PTH, lo que se traduce en una mayor concentración de la hormona. Hay otra serie de factores adicionales que pueden influir en la regulación de los niveles de parathormona, entre ellos la edad, los niveles de aluminio y magnesio, la acidosis metabólica y los estrógenos.

Las alteraciones en el metabolismo de la vitamina D y la hiperfosforemia coexisten con alteraciones en el mecanismo de regulación de la PTH por el calcio. Así, el sensor-receptor de calcio (CaSR), que se localiza en células paratiroides, riñón y hueso^{7, 8}, ve reducida su expresión en la insuficiencia renal crónica. Entre los posibles factores que regulan la expresión del CaSR (uremia, fósforo, calcio sérico, calcitriol y aluminio) parece ser el fósforo el de mayor importancia^{2, 3}.

Histopatológicamente, la lesión más frecuente del hiperparatiroidismo secundario severo es la hiperplasia con crecimiento nodular de origen monoclonal, que se encuentra en el 70-80% de glándulas extraídas de pacientes con lesiones severas y médicamente incontrolables. El resto de las hiperplasias, de tipo policlonal, presentan un crecimiento de tipo difuso. La mayoría de datos disponibles indican

que la progresión del hiperparatiroidismo secundario se acompaña de cambios estructurales y moleculares y escasa respuesta terapéutica.

ESTRATEGIA PARA EVITAR LA PROGRESIÓN INCONTROLABLE DEL HIPERPARATIROIDISMO SECUNDARIO

La estrategia a seguir para evitar estos cambios irreversibles y refractarios al tratamiento es actuar precozmente. La actitud a seguir con cada paciente debe individualizarse y será distinta en función del momento de evolución de la insuficiencia renal en la que nos consulte. En fases tempranas es fundamental que el paciente aprenda a conocer sus limitaciones y se familiarice con la dieta. Es conveniente advertir desde el comienzo de la insuficiencia renal sobre el riesgo que supone un exceso de proteínas (>1g de proteínas /Kg de peso corporal) y enseñar a los pacientes sobre cómo obtener una discreta restricción de fósforo (800-1000 mg/día).

Hoy día, existe suficiente evidencia sobre las ventajas de mantener niveles adecuados de 25-(OH)₂D₃. En muchos casos y a medida que la insuficiencia renal avanza será necesario, además, suplementar con metabolitos o análogos activos de la vitamina D. Estudios recientes han demostrado el riesgo de aumentar las calcificaciones vasculares por excesos de aporte de calcio, hecho que justifica la necesidad de limitar su aporte a 1,5 gramos /día y si es necesario usar dosis bajas de metabolitos o análogos de la vitamina D⁹.

Si bien se ha mencionado la utilidad de los metabolitos de la vitamina D, estos no se deben administrar si el fósforo sérico es superior a 5,5 mg/dL o si el producto calcio-fósforo es elevado (>55). Como regla general, la dosis inicial

siempre debe estar en función del grado de hiperparatiroidismo (niveles de PTH)¹⁰, teniendo como objetivo normalizar los valores de calcio y mantener unos niveles de PTH que permitan un recambio óseo normal. Existen pocos datos sobre la utilización de vitamina D a largo plazo en prediálisis, aun así, los datos de los que se dispone indican que el objetivo sería que los pacientes llegaran a diálisis con cifras de PTH de 150-200 pg/ml⁹. Al llegar el paciente a diálisis, los parámetros a controlar son los mismos pero se añade la cuantificación rutinaria de aluminio sérico.

El patrón de oro para diferenciar las dos formas más frecuentes de osteodistrofia renal (alto y bajo recambio) sigue siendo la histología ósea, pero los valores de PTH intacta, con ciertas limitaciones, nos ayudan a hacer esta diferenciación en un elevado porcentaje de pacientes. Valores de PTH <120 pg/ml son altamente sugestivos de bajo remodelado. En estos casos la asociación de un aluminio sérico elevado (>60 mcg/l) mejora nuestra sensibilidad y especificidad diagnóstica (>90%). Valores de PTH >250 pg/ml son sugestivos de alto recambio y valores >450 pg/ml son diagnósticos de alto recambio con lesiones de osteítis fibrosa. Si el paciente recibe calcitriol (especialmente en pulsoterapia), los valores de PTH, entre 225 y 450 pg/ml son más difíciles de interpretar. En estos casos es cuando resulta de mayor utilidad la realización de un segundo marcador bioquímico directo de la actividad ósea, como la fosfatasa alcalina ósea.

El control de la hiperfosforemia sigue siendo el principal problema en los pacientes en diálisis. En la mayoría de estudios epidemiológicos sólo el 30-50% de pacientes alcanzan valores de fósforo sérico dentro del rango recomendado (3.5-5.5 mg/dL)^{11,12}. En el escenario de la diálisis la hiperfosforemia es el factor que de forma independiente mejor se relaciona con incre-

mentos de PTH. Ni los niveles de calcio ni los de 25 (OH) D₃ ni los de 1,25 (OH)₂ D₃ alcanzan en la diálisis la importancia que tiene la hiperfosforemia¹¹.

En el horizonte terapéutico se vislumbran nuevos fármacos para el manejo del hiperparatiroidismo secundario, estos son los nuevos análogos de la vitamina D (paricalcitol y doxercalciferol), los nuevos captadores de fósforo y los calcimiméticos, que seguramente permitirán, desde tres perspectivas diferentes y complementarias, un abordaje más específico del hiperparatiroidismo secundario. No obstante, es necesario aprender de la experiencia adquirida en las dos últimas décadas, en las que pese a contar con fármacos activos como el calcitriol y el alfalcidol y captadores de fósforo que al menos cubrían dos de estas tres perspectivas, hemos cometido muchos errores en el manejo del hiperparatiroidismo secundario, con frecuencia debido a un tratamiento tardío y poco individualizado.

FRACASO TERAPÉUTICO Y CAMBIOS IRREVERSIBLES

La mayoría de los estudios demuestran que la severidad e irreversibilidad del hiperparatiroidismo secundario guarda relación directa con el tiempo de insuficiencia renal crónica, y especialmente el tiempo en diálisis⁷. En una elevada proporción de casos, el fracaso terapéutico está asociado al inicio del tratamiento médico en etapas avanzadas de la enfermedad. Cuando el tratamiento comienza tarde, la recuperación del control funcional de la glándula paratiroides es incompleta debido a una serie de cambios morfológicos, estructurales, genéticos y bioquímicos de los que todavía tenemos escaso conocimiento.

Estudios recientes han mostrado la gran

acumulación de anomalías cromosómicas en forma de ganancias o pérdidas de material genético en las hiperplasias secundarias que se observan en pacientes con insuficiencia renal crónica¹³. Estas anomalías incluyen aberraciones numéricas así como otras muchas alteraciones recurrentes en las glándulas analizadas. Muchas de las zonas alteradas contienen genes supresores de tumores y oncogenes que podrían de una forma u otra estar implicados en la aparición de nodularidad monoclonal tal y como ocurre en el hiperparatiroidismo primario¹⁴.

Por otro lado, los patrones de expresión analizados mediante distintas técnicas comparando tejido hiperplásico difuso frente a nodular obtenido de paratiroidectomías humanas, han mostrado que hay una represión génica global que caracteriza la progresión del hiperparatiroidismo secundario. Además, la expresión diferencial de genes relacionados con la proliferación celular y la inhibición de la apoptosis concuerdan con la tasa de división celular acelerada en los nódulos. Los niveles reducidos de genes relacionados con la protección de la estabilidad del ADN y su reparación parecen ser la causa del importante número de aberraciones cromosómicas antes mencionado¹⁵.

Los estudios de aberraciones cromosómicas han mostrado que tanto el gen que codifica el sensor de calcio¹⁶ como el receptor nuclear de la vitamina D⁷ no se localizan en las regiones cromosómicas afectadas por aberraciones recurrentes; tampoco se han encontrado mutaciones o pérdidas alélicas en dichos genes en pacientes con hiperparatiroidismo terciario⁸. Sin embargo, los datos de patrones de expresión génica¹⁵, muestran un rápido descenso en la expresión de dichos receptores en etapas previas a la nodularidad, indicando los importantes cambios progresivos que sufren las células paratiroides.

De esta forma es probable que la aparición de nodularidad sea más precoz de lo que imaginábamos, precediendo de un modo silencioso a la aparición de autonomía y resistencia a tratamiento, momento en el que descubrimos el problema desde el punto de vista clínico.

AGRADECIMIENTOS

Los trabajos sobre Etiopatogenia, Progresión y Alteraciones genéticas del hiperparatiroidismo secundario han recibido ayudas FIS (00/3124), FIS (PI020688) FICYT (PC-SPV01-01) e Instituto Reina Sofía de Investigación(FRIAT).

Referencias

1. Drueke TB: Cell biology of parathyroid gland hyperplasia in chronic renal failure. *J Am Soc Nephrol* 11:1141-1152, 2000
2. Slatopolsky E, Brown A, Dusso A: Pathogenesis of secondary hyperparathyroidism. *Kidney Int Suppl* 73:S14-19, 1999
3. Tominaga Y: Mechanism of parathyroid tumorigenesis in uraemia. *Nephrol Dial Transplant* 14 Suppl 1:63-65, 1999
4. Ghazali A, Fardellone P, Pruna A, Atik A, Achard JM, Oprisiu R, Brazier M, Remond A, Moriniere P, Garabedian M, Eastwood J, Fournier A: Is low plasma 25-(OH)vitamin D a major risk factor for hyperparathyroidism and Looser's zones independent of calcitriol? *Kidney Int* 55:2169-2177, 1999
5. Cannata-Andia JB, Gomez Alonso C: Vitamin D deficiency: a neglected aspect of disturbed calcium metabolism in renal failure. *Nephrol Dial Transplant* 17:1875-1878, 2002
6. Gomez-Alonso C, Naves-Diaz ML, Fernandez-Martin JL, Diaz-Lopez JB, Fernandez-Coto MT, Cannata-Andia JB: Vitamin D status and secondary hyperparathyroidism: the importance of 25-hydroxyvitamin D cut-off levels. *Kidney Int Suppl*:S44-48, 2003
7. Messa P, Sindici C, Cannella G, Miotti V, Risaliti A, Gropuzzo M, Di Loreto PL, Bresadola F, Mioni G: Persistent secondary hyperparathyroidism after renal transplantation. *Kidney Int* 54:1704-1713, 1998
8. Brown SB, Brierley TT, Palanisamy N, Salusky IB, Goodman W, Brandi ML, Drueke TB, Sarfati E, Urena P, Chaganti RS,

- Pike JW, Arnold A: Vitamin D receptor as a candidate tumor-suppressor gene in severe hyperparathyroidism of uremia. *J Clin Endocrinol Metab* 85:868-872, 2000
9. Eknoyan G, Levin A, Levin NW: Bone metabolism and disease in chronic kidney disease. *Am J Kidney Dis* 42:1-201, 2003
10. Rodriguez-Garcia M, Fernandez-Martin JL, de Castaneda JR, Hervas-Sanchez J, Cannata-Andia JB: Advantages of adjusting the initial dose of intravenous calcitriol according to PTH levels. *Kidney Int Suppl*:S79-82, 2003
11. Diaz Corte C, Rodriguez A, Naves ML, Fernandez Martin JL, Cannata JB: [Bone metabolic markers and use of vitamin D in dialysis. Multicenter survey. (II). Collaborative Centers of the Multicenter Study on Renal Osteodystrophy]. *Nefrologia* 20:244-253, 2000
12. Gallieni M, Cucciniello E, D'Amaro E, Fatuzzo P, Gaggiotti A, Maringhini S, Rotolo U, Brancaccio D: Calcium, phosphate, and PTH levels in the hemodialysis population: a multicenter study. *J Nephrol* 15:165-170, 2002
13. Afonso S, Santamaria I, Guinsburg ME, Gomez AO, Miranda JL, Jofre R, Menarguez J, Cannata-Andia J, Cigudosa JC: Chromosomal aberrations, the consequence of refractory hyperparathyroidism: its relationship with biochemical parameters. *Kidney Int Suppl*:S32-38, 2003
14. Carling T: Molecular pathology of parathyroid tumors. *Trends Endocrinol Metab* 12:53-58, 2001
15. Santamaria I, Menarguez J, Jofre R, Cannata J: Differential Expression Patterns of Diffuse and Nodular Secondary Parathyroid Hyperplasia. *J Am Soc Nephrol* 14:584A, 2003
16. Yano S, Sugimoto T, Tsukamoto T, Chihara K, Kobayashi A, Kitazawa S, Maeda S, Kitazawa R: Association of decreased calcium-sensing receptor expression with proliferation of parathyroid cells in secondary hyperparathyroidism. *Kidney Int* 58:1980-1986, 2000