

Hipocalcemia asociada a hiperfosfemia y PTH elevada: caso clínico

M. Consuelo Espinosa O.¹, Paula Rojas G.²

Hypocalcemia, vitamin D deficiency and elevated PTH levels in a patient with celiac disease. Report of one case

We report a 56 years old woman that presented a severe hypocalcemia, with a serum calcium of 4.7 mg/dl, after the intake of bisphosphonates. Laboratory examination showed elevated PTH levels (167 pg/ml), hyperphosphatemia, hypomagnesemia and normal phosphate tubular reabsorption. Therefore, the diagnosis of pseudohypoparathyroidism was considered (PHP). However, further studies showed low levels of 25 OH Vitamin D (13.6 ng/ml), osteoporosis, positive anti endomysium antibodies and an endoscopic biopsy, that confirmed the presence of a celiac disease.

Key words: Hypocalcemia, Hipomagnesemia, Hypovitaminosis D, Celiac Disease, Pseudohypoparathyroidism.

¹Becada Endocrinología Hospital Clínico Universidad de Chile, SOCHED-Merck.

²Departamento Endocrinología Hospital Clínico Universidad de Chile.

Correspondencia a:
Dra. M. Consuelo Espinosa O.
Sección Endocrinología
Departamento de Medicina
Hospital Clínico Universidad de Chile.
Santos Dumont 999, Independencia.
Santiago-Chile.
Fono: 9788430
Fax: 7776891
E-mail: espinosa.consue@gmail.com

Recibido: 29 de septiembre de 2012
Aceptado: 15 de marzo de 2012

Caso clínico

Mujer de 56 años. Antecedente de osteopenia (diagnóstico año 2003) e histerectomía por miomatosis uterina (1992). Terapia de reemplazo hormonal por 10 años. G1P1A0. Tabaco 2 cigarrillos/día. Antecedentes Familiares: HTA.

Consultó en agosto de 2009 por astenia progresiva. Exámenes: Calcio (Ca) 6,6 mg/dl (VN 8,4-10,2), fósforo (F) 4,9 mg/dl (VN 2,4-4,1), albúmina 4,0 g/dl (VN 3,4-5,4), Fosfatasas Alcalinas (F Al) 114 UI/l (VN 44 - 147). Se indicó ibandronato 150 mg, posterior a lo cual, presentó calambres y parestesias generalizadas, consultando a urgencia. Exámenes: Ca 4,7 mg/dl, Ca iónico 0,54 mmol/l (VN 1.17-1.29), PTH 111 pg/ml (VN 12-72), magnesio (Mg) 1,52 mg/dl (VN 1,6-2,3), potasio 3,5 meq/l (VN 3,5-5), F 6,15 mg/dl, F Al 106 UI/l, creatinina 0,5 mg/dl (VN 0,5-1,2), bicarbonato 22,5 nmol/l (VN 24-34), glicemia 93 mg/dl (VN 60-100), hemoglobina 11,8 g/dl (VN 12,3-15,3), hematocrito 38,9% (VN 35-47), VHS 14 mm/h (VN 1-12). Es hospitalizada, recibiendo gluconato de Ca endovenoso. Al alta se indicó calcitriol 0,25 ug/d y carbonato de Ca (320 mg de Ca elemental) con colecalciferol (125 UI) 1/d.

En noviembre de 2009 consultó al Hospital Clínico de la Universidad de Chile. Se evalúa en la anamnesis una ingesta estimada Ca 1120 mg/d y exposición solar de 45 min/d. Sin historia de molestias abdominales o diarrea. Peso 50 kg, talla 1,54 m, Chvostek y Trousseau negativos, examen segmentario normal. Se realiza calcemia de 7,1 mg/dl. Se hospitalizó para evaluación. Exámenes de ingreso: Albúmina 3,6 mg/dl, Ca iónico 1,75 meq/l, PTH 167 pg/ml, fósforo 6,7 mg/dl, Mg 1,6 mg/dl, sodio 141 meq/l (VN 135-146), potasio 4,7 meq/l (VN 3,5-5), cloro 107 meq/l (VN 98-106), calciuria 35,1 mg /24 h (VN 100-400), fosfaturia 190 mg/24 h (VN 340-1000), reabsorción tubular de fosfato (RTF): 97% (VN > 85%), Ac TPO 61,4 UI/ml (VN 0-50), TSH 2,54 uU/ml (VN 0,5-3). Ecografía cervical: Signos de tiroiditis crónica, nódulos en lóbulo izquierdo isocogénicos, bien delimitados, con vascularización periférica, de 7 y 10 mm. Radiografía de manos: Discreta osteopenia. Se manejó con gluconato de Ca endovenoso y luego con carbonato de Ca 4 g/día, calcitriol 0,5 ug/día y Mg 135 mg /día, con corrección de la calcemia y desaparición de la sintomatología. Al alta se reciben niveles de 25 OH Vitamina D de 13,6 ng/ml (VN 20-50) y densitometría ósea (L2-L4: 0,742 g/cm², T score -3,8; cuello femoral izquierdo: 0,692 g/cm², T score -2,7). Se agrega terapia

Caso Clínico

con colecalciferol (esquema de 50.000 U/semanal por 4 semanas y luego 1 dosis mensual por 6 meses). Se detecta Ac anti endomisio positivos y la endoscopia digestiva confirma diagnóstico de enfermedad celíaca. Se inicia régimen libre de gluten, con lo cual aumentó de peso 2 kilos en 3 meses. Exámenes de control (mayo 2010): Ca 8,5 mg/dl, calciuria 27 mg/24 h, fosfatúria 190 mg/24 h, 25 OH Vitamina D 51 ng/ml, RTF 96%, Mg 1,4 mg/dl, F Al 75 UI/L, PTH 74,5 pg/ml. Considerando evolución favorable se suspende calcitriol manteniendo con suplemento de Ca y colecalciferol. Exámenes posteriores (diciembre 2010): PTH 112 pg/ml, Ca 8,9 mg/dl, Mg 1,8 mg/dl, perfil hepático normal, 25 OH Vitamina D 51,6 ng/ml. Densitometría ósea de control (agosto 2011): L2-L4: 0,850 g/cm², T score -2,9 y cuello femoral izquierdo: 0,695 g/cm², T score -2,3. Se realizó PAAF de nódulos tiroideos: negativa para células neoplásicas y signos de tiroiditis crónica.

Se plantean los diagnósticos de:

1. Hipocalcemia sintomática.
2. Déficit de vitamina D.
3. Hipomagnesemia.
4. Enfermedad celíaca.
5. Osteoporosis secundaria.
6. Tiroiditis crónica.
7. Nódulos tiroideos.

Discusión

En el estudio inicial de esta paciente destacaba hipocalcemia asociada a hiperfosfemia y PTH elevada con RTF normal, lo cual nos hizo plantear un trastorno de la acción renal de la PTH, tal como se observa en el Pseudohipoparatiroidismo (PHP). El PHP es un conjunto de entidades clínicas caracterizado por resistencia renal a la hormona paratiroidea (PTH), que se expresa por hipocalcemia, fosfemia elevada o normal, PTH elevada, RTF inapropiadamente normal para los niveles de PTH y falta de generación de AMP cíclico (AMPc) urinario a la prueba de infusión de PTH¹⁻³. Según su presentación clínica y de laboratorio, el PHP se clasifica en 5 subtipos⁴. La presentación clínica de nuestra paciente nos hizo plantear el diagnóstico de PHP tipo II. Este subtipo no presenta osteodistrofia de Albright ni resistencia a otras hormonas y no es hereditario, la infusión de PTH aumenta el AMPc urinario, pero no la fosfatúria⁵. La edad de presentación es variable pudiendo ir desde la infancia hasta la edad mayor, sugiriendo que se trata de un defecto adquirido o asociado a patología intercurrente. Estas alteraciones han sido descritas en relación al déficit de vitamina D⁶. Existen escasas publicaciones de casos de PHP y déficit de vitamina D. Se reportan 3 casos clínicos con una edad de presentación muy variable (3 meses a 28 años), así como los niveles de PTH (228 a 1101 pg/ml) y 25-OH vitamina D (< 5 a 18 ng/dl). Todos presentaban RTF elevada. Recibieron terapia con calcio y vitamina D con regresión del cuadro clínico, que se mantuvo luego de la suspensión de la terapia en 2 de los 3

casos^{6,7}. Recientemente, Seki reporta los casos de 2 adultos jóvenes con déficit de vitamina D que presentaban hipocalcemia, normofosfemia y PTH muy elevada, en quienes se realizó la prueba de infusión de PTH no obteniendo respuesta en la fosfatúria, pero aumentando el AMPc urinario en sólo uno de ellos. De esta forma, se observa que la resistencia a la PTH asociada al déficit de vitamina D tiene mecanismos fisiopatológicos complejos y diversos entre los pacientes⁸.

Por otra parte, la hipomagnesemia secundaria al trastorno malabsortivo agravaría la hipocalcemia, debido a múltiples mecanismos como inhibición de la secreción de PTH, alteración de la señalización del receptor sensor de calcio, disminución de la hidroxilación renal de la vitamina D y resistencia a la acción de ambas hormonas en tejidos periféricos^{1,9,10}.

En conclusión, tanto el déficit de vitamina D como la hipomagnesemia pueden producir un trastorno funcional de la acción renal de la PTH sobre la RTF remediando un PHP, como lo observado en este caso. En ausencia de la prueba de infusión de PTH y/o test genético, no es posible confirmar el diagnóstico de un PHP. En nuestra paciente, la corrección de las alteraciones bioquímicas con la sustitución de vitamina D y el tratamiento de la enfermedad celíaca con la consiguiente normalización de la magnesemia fueron el fundamento diagnóstico de la resistencia renal transitoria a la acción de PTH secundaria hipovitaminosis D e hipomagnesemia.

El uso de bifosfonato en la paciente, constituyó un factor precipitante claro para agravar la hipocalcemia, lo cual ha sido descrito previamente¹¹. La indicación de bifosfonato en presencia de hipocalcemia es un error clínico que debemos recordar y para evitarlo, debemos realizar un completo estudio bioquímico previo a la indicación del tratamiento en la osteoporosis.

La disminución de la densidad ósea y la deficiencia de vitamina D son tan frecuentes en la post-menopausia que habitualmente no se plantea el diagnóstico de enfermedad celíaca (EC), sin embargo, debemos señalar que se ha encontrado EC en un 7 a 9% de pacientes con osteoporosis, por lo que se recomienda tener un alto índice de sospecha de esta patología¹².

Referencias

1. Kronenberg H, Melmed S, Polonsky K, Larsen P. 2008. Hormones and disorders of mineral metabolism. En: Williams Textbook of Endocrinology, 11th ed. Philadelphia Editorial Saunders Elsevier, 1224-1269.
2. Maeda S, Fortes E, oliveira U, Borba V, Lazaretti M. 2006. Hypoparathyroidism and Pseudoparathyroidism. Arq Bras Endocrinol Metab 50: 664-673.
3. Bastepe M, Jüppner H. 2000. Pseudohypoparathyroidism: New Insights into an Old Disease. Endocrinol Metab Clin North Am 29: 569-589.
4. Richard N, Abeguile G, Coudray N, Kottler M. 2010. Epigenetics and pseudohypoparathyroidism. Pathol Biol 58: 367-371.
5. Rao DS, Parfitt AM, Kleerekoper M, Puno B, Frame B. 1985. Dissociation between the effects of endogenous

- parathyroid hormone on adenosine 3',5'-monophosphate generation and phosphate reabsorption in hypocalcemia due to vitamin D depletion: an acquired disorder resembling pseudohypoparathyroidism type II. *J Clin Endocrinol Metab* 61: 285-290.
6. Srivasta T, Alon U. 2002. Stage I vitamin D deficiency rickets mimicking pseudohypoparathyroidism type II. *Clin pediatr* 41: 263-268.
 7. López J, Carrasco C. 2004. ¿Pseudohipoparatiroidismo o déficit de vitamina D? *Rev Med Chile* 132: 1527-1531.
 8. Seki T, Yamamoto M, Kimura H, Tsuiki M, Ono M, Miki N, et al. 2010. Vitamin D deficiency in two young adults with biochemical findings resembling pseudohypoparathyroidism type I and type II. *Endocrine Journal* 57: 735-744.
 9. Estep H, Shaw W, Watlington C, Hobe R, Holland W, Tucker G. 1969. Hypocalcemia Due to Hypomagnesemia and Reversible Parathyroid Hormone Unresponsiveness. *J Clin Endocr* 29: 842.
 10. Rude R, Oldham S, Singer F. 1975. Functional hypoparathyroidism and parathyroid hormone end-organ resistance in human magnesium deficiency. *Clinical Endocrinology* 5: 209-224.
 11. Schussheim D, Jacobs T, Silverberg S. 1999. Hypocalcemia associated with alendronato. *Ann Intern Med* 130: 329.
 12. Collin P, Kaukinen K, Valmaki M, Salmi J. 2002. Endocrinological Disorders and Celiac Disease. *Endocrine reviews* 23: 464-483.