

Hipoparatiroidismo autoinmunitario y enfermedad de Graves: una asociación poco frecuente

Del Río-Prado AF, González-López JA

Resumen

Comunicamos el caso de una paciente de 26 años de edad que durante el puerperio tuvo crisis convulsivas tónico-clónico generalizadas y espasmos musculares asociados con hipocalcemia e hiperfosfatemia grave, con concentraciones inapropiadamente bajas de paratohormona. Durante su evaluación se detectó hipertiroidismo autoinmunitario que ameritó tratamiento definitivo con yodo radioactivo y sustitución con levotiroxina.

PALABRAS CLAVE: hipocalcemia, hiperfosfatemia, paratohormona, hipertiroidismo.

Med Int Méx. 2016 March;32(2):244-248.

Hypoparathyroidism and Graves disease. A rare association

Del Río-Prado AF, González-López JA

Abstract

This paper reports the case of a 26-year-old female patient that during postpartum presented generalized seizures and muscle spasms associated with severe hypocalcemia and hyperphosphatemia with inappropriately low levels of parathyroid hormone (PTH). In the evaluation it was detected autoimmune hyperthyroidism that required definitive management with radioactive iodine and levothyroxine replacement.

KEYWORDS: hypocalcemia; hyperphosphatemia; parathyroid hormone; hyperthyroidism

Departamento de Endocrinología y Metabolismo,
Hospital General de Zona Núm. 6, Instituto Mexicano
del Seguro Social, Monterrey, Nuevo León.

Recibido: 3 de octubre 2015

Aceptado: enero 2016

Correspondencia

Dr. Antonio Felipe Del Río Prado
Departamento de Endocrinología y Metabolismo
Hospital General de Zona Núm. 6
Av. Benito Juárez y carretera a Laredo s/n
66400 San Nicolás de los Garza, Nuevo León,
México
tdelrio@hotmail.com

Este artículo debe citarse como

Del Río-Prado AF, González-López JA. Hipoparatiroidismo autoinmunitario y enfermedad de Graves: una asociación poco frecuente. Med Int Méx. 2016 mar;32(2):244-248.

CASO CLÍNICO

Paciente femenina de 26 años de edad, con los siguientes antecedentes: madre con hipertiroidismo secundario a enfermedad de Graves, quien recibió yodo radioactivo, actualmente en sustitución con levotiroxina en buen control, un hermano con diagnóstico de vitíligo y una prima hermana con diabetes mellitus tipo 1. La paciente tenía diagnóstico de hipoparatiroidismo primario desde los 14 años de edad, recibía tratamiento con carbonato de calcio, 500 mg cada 12 horas (Tums®); sin embargo, no tenía seguimiento ni control médico desde su detección, el resto de los antecedentes carecía de interés. En julio de 2014 la paciente llegó al término de su primer embarazo vía parto eutócico, sin complicaciones, y durante el puerperio fue hospitalizada por un cuadro caracterizado por crisis convulsivas tónico-clónico generalizadas, pérdida del estado de alerta y espasmos musculares. A su ingreso se detectó presión arterial de 110/70 mmHg en posición acostada y sentada y de 100/60 mmHg de pie, con frecuencia cardíaca de 76 latidos por minuto acostada y 84 latidos por minuto de pie, sin datos clínicos de ortostatismo, mucosa oral húmeda sin lesiones de candidiasis o hiperpigmentación, glándula tiroides ligeramente incrementada de tamaño, de consistencia blanda, no dolorosa, sin nódulos ni adenopatías, sin afectación cardiopulmonar, abdomen con peristaltismo y no doloroso, signo de Chvostek y Trousseau positivos, sin déficit neurológico ni datos de oftalmopatía. En los exámenes de laboratorio de ingreso destacó leucocitos de 8.12 mm^3 , hemoglobina 12.38 g/dL , hematócrito 36%, plaquetas $164,000 \text{ mm}^3$, glucosa de 96 mg/dL , BUN 6 mg/dL , urea 12.84 mg/dL , creatinina 0.7 mg/dL , hemoglobina glucosilada 4.6%, sodio 140 mmol/L , potasio 3.5 mmol/L , cloro 102 mmol/L , calcio 5.1 mg/dL , albúmina 3.2 g/dL , fósforo 9.2 mg/dL , calcio corregido 5.7 mg/dL , magnesio 1.8 mg/dL , gasometría venosa con pH 7.35, PCO_2 45 mmHg , HCO_3 de 25.4 mmol/L , examen general de orina sin alteraciones y perfil

hormonal (Cuadro 1). La radiografía de tórax no evidenció anormalidades, electrocardiograma en reposo con intervalo QT prolongado sin arritmia y tomografía de cráneo con calcificaciones distróficas de ganglios basales y parénquima cerebral sin datos de hipertensión endocraneal (Figura 1). El ultrasonido renal descartó litiasis o nefrocalcinosis y el ultrasonido tiroideo mostró incremento en las dimensiones de la glándula tiroides, ecogenicidad disminuida e hipervascularidad. El gammagrama tiroideo con yodo radioactivo ^{131}I mostró hipercaptación de 52% (límites normales: 10-20%).

Se colocó catéter central y se inició tratamiento con infusión de calcio intravenoso (1,000 mL de solución glucosada a 5% + 10 ámpulas de gluconato de calcio en infusión a 50 mL/h), con mejoría significativa en las cifras de calcio y fósforo; la infusión se retiró progresivamente y de manera simultánea se inició la administración de calcio vía oral. Por mejoría se decidió su egreso después de 15 días de hospitalización con indicaciones de dieta baja en fósforo, Caltrate D®, 600 mg, seis tabletas al día; calcitriol, 0.25 mg, una tableta cada 8 horas; sevelamer, 800 mg, una tableta cada 8 horas; tiamazol, 15 mg al día, y propranolol, 20 mg cada 12 horas.

Cuadro 1. Perfil hormonal

Perfil hormonal	Valores	Referencia
Cortisol am	18.7 $\mu\text{g/dL}$	6.7-22
ACTH	42 pg/mL	10-100
Estradiol	44 pg/mL	24-114
FSH	6.79 mU/mL	4.0-8.8
LH	7.13 mU/mL	2.0-10.9
TSH	0.01 $\mu\text{U/mL}$	0.34-5.6
T4 total	16.37 $\mu\text{U/mL}$	6-12
Paratohormona intacta	2.4 pg/mL	15-88
Anticuerpos antitiroperoxidasa	220 UI/mL	< 35
Anti TSI*	4.70 U/L	< 1.0

* Anticuerpos antirreceptor de TSH.

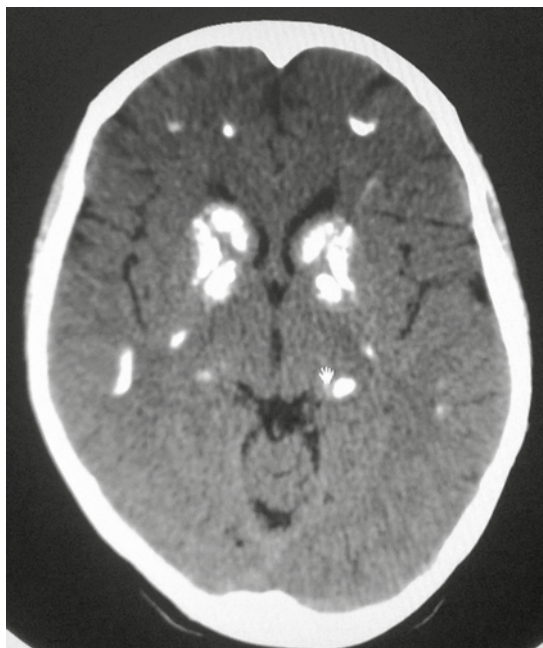


Figura 1. Tomografía simple de cráneo que muestra calcificaciones distróficas en los ganglios basales y el parénquima cerebral.

Durante su seguimiento en la consulta externa la paciente mostró mejoría clínica y bioquímica en sus controles de laboratorio en septiembre de 2014, con calcio de 8.3 mg/dL, albúmina 4.1 g/dL, fósforo 4.8 mg/dL, magnesio 2.0 mg/dL, calcio 198 mg en orina de 24 horas, TSH 0.02 mUI/mL y T4 total 11.84 mUI/mL. Se refirió a valoración por el servicio de Oftalmología, donde se reportó catarata bilateral incipiente. En enero de 2015 recibió dosis de 15 mCi de yodo radioactivo para el tratamiento definitivo de hipertiroidismo y en mayo de 2015 acudió a consulta de control, donde refirió cansancio, somnolencia, astenia, adinamia y aumento de peso; los resultados de control reportaron calcio 8.6 mg/dL, albúmina 4.0 g/dL, fósforo 5.0 mg/dL, magnesio 1.9 mg/dL, TSH 61 mUI/mL, T4 total 3.28 mUI/mL, por lo que se inició tratamiento con levotiroxina, 100 mg/día por hipotiroidismo

posyodo; actualmente continúa en vigilancia en la consulta de Endocrinología.

DISCUSIÓN

Los síndromes poliglandulares agrupan una rara entidad caracterizada por la asociación de por lo menos dos insuficiencias glandulares mediadas por mecanismos autoinmunitarios; conjuntamente con ello pueden coexistir otras enfermedades autoinmunitarias no endocrinológicas.¹ En 1981, Neufeld y Blizzard realizaron la clasificación inicial de los síndromes poliglandulares (Cuadro 2).

La autoinmunidad y los factores ambientales y genéticos son fundamentales en la fisiopatología, la identificación de autoanticuerpos circulantes órgano específicos es la evidencia más temprana y más fuerte de la patogénesis autoinmunitaria de los síndromes poliglandulares.² La afectación de una glándula endocrina con frecuencia es seguida por el deterioro de otras glándulas, por lo que es de vital importancia el seguimiento del paciente para identificarlas y tratarlas a tiempo.³ La enfermedad afecta a individuos genéticamente susceptibles ante la pérdida de inmunotolerancia frente a autoantígenos, los mecanismos de esta pérdida pueden ser la alteración en supresión de células autorreactivas, uno o varios epítopes

Cuadro 2. Clasificación de los síndromes poliglandulares de acuerdo con Neufeld y Blizzard

SPA tipo 1	Candidiasis mucocutánea crónica, hipoparatiroidismo primario e insuficiencia adrenal autoinmunitaria
SPA tipo 2	Insuficiencia adrenal autoinmunitaria, enfermedad tiroidea autoinmunitaria, diabetes mellitus tipo 1 o las tres
SPA tipo 3	Enfermedad tiroidea autoinmunitaria (tiroiditis de Hashimoto o enfermedad de Graves), aunada a otra enfermedad autoinmunitaria (a excepción de insuficiencia adrenal)
SPA tipo 4	Combinación de dos o más enfermedades autoinmunitarias órgano-específicas no incluidas en las categorías 1, 2 y 3

compartidos como agentes ambientales, la existencia de un autoantígeno común presente en varios tejidos endocrinos o de antígenos extraños al organismo (agentes virales).⁴

El SPA tipo 1 es un trastorno monogénico y autosómico recesivo causado por una mutación en el brazo corto del cromosoma 21 en el gen *AIRE*, que se distingue por la tríada de candidiasis mucocutánea, hipoparatiroidismo e insuficiencia suprarrenal primaria autoinmunitaria. Los signos y síntomas aparecen en la infancia, la candidiasis suele ser el primer signo, seguido, por lo general, del hipoparatiroidismo y la enfermedad de Addison; la diabetes tipo 1 ocurre en menos de 4% de los niños afectados, pero aumenta hasta 12% en adultos.

El SPA tipo 2 es la endocrinopatía más común; la transmisión hereditaria es compleja, poligénica, en la que el cromosoma 6 juega un papel importante a través de su relación con el antígeno leucocitario humano (HLA), se produce en la vida adulta y afecta principalmente a mujeres; el paciente tiene dos o más de las siguientes enfermedades: de Addison, tiroiditis autoinmunitaria (enfermedad de Graves o tiroiditis de Hashimoto), diabetes mellitus tipo 1, hipogonadismo primario, miastenia gravis o enfermedad celiaca.

El SPA tipo 3 agrupa varios trastornos con implicación poligénica; se define como la asociación entre la enfermedad tiroidea autoinmunitaria con otras entidades mediadas por mecanismos autoinmunitarios, pero sin la participación de la corteza suprarrenal. Se clasifica en tres subcategorías:

SPA tipo 3 A: tiroiditis autoinmunitaria y diabetes mellitus tipo 1, hipofisitis linfocitaria o insuficiencia ovárica prematura.

SPA tipo 3 B: tiroiditis autoinmunitaria y anemia perniciosa, gastritis atrófica, hepatitis autoin-

munitaria, cirrosis biliar primaria o enfermedad inflamatoria intestinal crónica.

SPA tipo 3 C: tiroiditis autoinmunitaria, vitíligo o alguna otra enfermedad autoinmunitaria órgano-específica.

El SPA tipo 4 es mucho más raro que los anteriores y es la asociación de dos o más enfermedades autoinmunitarias órgano-específicas no incluidas en las categorías de los tipos 1, 2 y 3.

El hipoparatiroidismo es una deficiencia endocrina caracterizada por concentraciones bajas de calcio sérico, elevadas de fósforo y ausencia de concentraciones inapropiadamente bajas de hormona paratiroidea en la circulación. Después del hipoparatiroidismo posquirúrgico, la causa autoinmunitaria es la más común en adultos y puede manifestarse como entidad aislada o como parte de un síndrome poliglandular.⁵

En el origen autoinmunitario del hipoparatiroidismo se han realizado avances importantes en el estudio de los trastornos hipocalcémicos. Se ha informado la existencia de anticuerpos específicos contra el tejido de la glándula paratiroidea en 38% de 75 pacientes con hipoparatiroidismo idiopático, 26% de 92 pacientes con enfermedad de Addison y 12% de 49 pacientes con tiroiditis de Hashimoto. También se demostró la existencia de anticuerpos contra el receptor sensor de calcio en la paratiroides de 25% de pacientes con hipoparatiroidismo idiopático y síndrome poliglandular autoinmunitario tipo 1.⁶

La duración, gravedad y cronicidad de la hipocalcemia determinan la manifestación clínica. La hipocalcemia aguda puede manifestarse desde síntomas como parestesias peribucal o en las extremidades, espasmos musculares carpopedales y tetania, hasta síntomas neurológicos graves, como confusión, delirio y crisis convulsivas. La hipocalcemia puede ocasionar

daño respiratorio grave, como laringoespasma y broncoespasmo, manifestaciones cardiovasculares, como arritmias, prolongación del intervalo QT e insuficiencia cardíaca, manifestaciones digestivas, como esteatorrea y malabsorción e incluso miopatía asociada con elevación de creatinfosfocinasa. La hipocalcemia crónica puede ser asintomática como forma adaptativa a pesar de concentraciones bajas de calcio; sin embargo, son características las calcificaciones en los ganglios basales y el cristalino.⁷

Las metas de tratamiento que deben buscarse en el seguimiento de hipoparatiroidismo a largo plazo son: dieta baja en fósforo y sal, concentraciones de calcio sérico entre 8.0 y 8.5 mg/dL, mantener concentraciones de fósforo en intervalos normales, calcio urinario de 24 horas menor a 200 mg/día y mantener producto calcio-fósforo en menos de 55. No es raro que tras el tratamiento con calcio y metabolitos de la vitamina D, los pacientes tengan hipercalcemia debido a la ausencia del efecto de la paratohormona a nivel renal en la reabsorción de calcio; esto puede mejorar con la administración de diuréticos tiazídicos. Al perderse el efecto fosfatúrico de la paratohormona, las concentraciones de fósforo aumentan y se forman complejos fósforo-calcio que perpetúan la hipocalcemia y favorecen la formación de calcificaciones a largo plazo, por lo que llevar una dieta baja en fósforo y la administración de quelantes de fósforo es fundamental en algunos pacientes. El magnesio es esencial para la secreción y activación del receptor de paratohormona, por lo que su deficiencia debe tratarse.⁸

Hace poco se autorizó la administración de paratohormona recombinante (1-34) y (1-84) para el control de la hipocalcemia; un estudio demostró que la administración de paratohormona es eficaz y bien tolerada en pacientes con hipoparatiroidismo, fundamentalmente en quienes no se logran las metas con calcio y suplementos de

vitamina D; sin embargo, su administración es limitada por su alto costo.⁹

CONCLUSIÓN

La asociación de hipoparatiroidismo y enfermedad de Graves como parte de un síndrome poliglandular autoinmunitario es rara y existen pocos reportes publicados.¹⁰ El seguimiento médico es fundamental para el tratamiento de la hipocalcemia a largo plazo y sus complicaciones, así como la vigilancia de la aparición de otras insuficiencias glandulares que ameriten detección y tratamiento oportunos.

REFERENCIAS

1. Kahaly G. Polyglandular autoimmune syndromes. Review. *Eur J Endocrinol* 2009;161:11-20.
2. Cutolo M. Autoimmune polyendocrine syndromes. Review. *Autoimmun Rev* 2014;13:85-89.
3. Wémeau JL, Proust-Lemoine E, Ryndak A, Vanhove L. Thyroid autoimmunity and polyglandular endocrine syndromes. Review. *Hormones* 2013;12:39-45.
4. Lebovitz H. Autoimmune polyglandular syndromes: Interplay between the immune and the endocrine systems leading to a diverse set of clinical diseases and new insights into immune regulation. *Diab Technol Ther* 2013;15(Suppl 2).
5. Shoback D. Hypoparathyroidism. Clinical Practice. *NEJM* 2008;359:391-403.
6. Bilezikian J, Khan A, Potts J, Brandi ML, et al. Hypoparathyroidism in the adult: Epidemiology, diagnosis, pathophysiology, target-organ involvement, treatment and challenges for future research. *J Bone Min Res* 2011;26:2317-2337.
7. Khan M, Waguespack S, Hu M. Medical management of postsurgical hypoparathyroidism. Review article. *Endocr Pract* 2011;17(Suppl 1).
8. De Sanctis V, Soliman A, Fiscina B. Hypoparathyroidism: from diagnosis to treatment. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes* 2012;19:435-442.
9. Mannstadt M, Clarke B, Vokes T, Brandi ML, 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;1:275-283.
10. Kim SJ, Kim SY, Kim HB, Cho HC. Polyglandular autoimmune syndrome type III with primary hypoparathyroidism. *Endocrinol Metab* 2013;28:236-240.