

# Importancia de un manejo precoz del hiperparatiroidismo secundario en la insuficiencia renal crónica

Íñigo Santamaría, Minerva Rodríguez, Jorge Cannata

Servicio de Metabolismo Óseo y Mineral. Instituto Reina Sofía de Investigación.  
Hospital Central de Asturias. Oviedo. España.

---

Recibido em 15/01/2002  
Aceite em 30/01/2002

## INTRODUCCIÓN

Prácticamente todos los pacientes con insuficiencia renal crónica padecen, en algún momento de su evolución, algún grado de hiperparatiroidismo secundario. A pesar de los progresos en el manejo médico de estos pacientes, muchos siguen desarrollando enfermedad ósea progresiva, así como alteraciones derivadas del incremento de calcificaciones vasculares y valvulares. Todas estas alteraciones se originan en la etapa prediálisis y progresan y se agravan en los años de diálisis. La mayoría de los estudios demuestran que la severidad e irreversibilidad del hiperparatiroidismo secundario guarda una relación directa con el tiempo de diálisis. Si bien en teoría, tras restaurar la función renal normal con un trasplante funcionante las glándulas hiperplásicas deberían involucionar y acercarse mucho a su estado y función normales, esto sólo ocurre al nivel deseado en un grupo de pacientes, mientras otros continúan presen-

tando niveles anormalmente elevados de hormona paratiroidea, precisando algunos de la reducción quirúrgica de la paratiroides<sup>(1,2)</sup>. Esta serie de eventos demuestra que en una proporción muy elevada de casos, el fracaso terapéutico está asociado a que el tratamiento médico se inicia en etapas avanzadas de la enfermedad. De esta forma, la recuperación del control funcional de la glándula paratiroides sólo podría ser parcial, debido a una serie de cambios morfológicos, estructurales, genéticos y bioquímicos que desconocemos en su casi totalidad<sup>(3)</sup> y que seguramente ocurren en cascada y que difieren de los observados en el hiperparatiroidismo primario.

## Regulación de la función de la paratiroides

Las glándulas paratiroides regulan las concentraciones de calcio sérico y el metabolismo óseo mediante la secreción de parathormona (PTH)<sup>(4)</sup>. En respuesta, los niveles de calcio sérico regulan la secreción de hormona

paratiroidea, la cual, junto con la forma activa de la vitamina D (calcitriol) son las principales reguladoras de la homeostasis del calcio. En el hueso, la parathormona estimula la liberación de calcio y fosfato, mientras que en el riñón estimula la resorción de calcio e inhibe la resorción de fosfato. Además, la PTH estimula la actividad del enzima 1  $\alpha$ -hidroxilasa, favoreciendo así la síntesis de 1,25 (OH)<sub>2</sub> D<sub>3</sub>, que promueve la absorción intestinal de calcio y fosfato. El resultado de estas acciones PTH-dependientes es el aumento en los niveles de calcio sérico y el descenso en sangre de los niveles de fosfato<sup>(1)</sup>.

La regulación de la actividad de las glándulas paratiroides se realiza a tres niveles distintos y con la intervención de diferentes factores; fallos a nivel de cualquiera de estos controles serán la causa de las alteraciones más comunes de las glándulas paratiroides, como son el hipoparatiroidismo, donde los niveles de PTH son inusualmente bajos y el hiperparatiroidismo, con niveles de PTH circulante elevados<sup>(5)</sup>. Dentro de este último debemos distinguir entre hiperparatiroidismo primario, secundario y terciario. El hiperparatiroidismo primario se caracteriza por elevados niveles de PTH que coexisten con elevaciones de calcio sérico. Por el contrario, en el hiperparatiroidismo secundario, los niveles de PTH responden a la variación de sus reguladores calcio, fosfato y calcitriol, suponiendo una situación reversible. Por último, el hiperparatiroidismo terciario, definido como un hiperparatiroidismo secundario autónomo e irreversible, se observa en pacientes con un mayor tiempo en diálisis, así como en aquellos con un trasplante renal exitoso en el que, pese a la normalización de casi todas las funciones, las glándulas paratiroides siguen manifestando un cierto grado de autonomía, debido a la no involución total de las mismas<sup>(6,7)</sup>.

A esta última situación se llega por un estímulo mantenido de la glándula paratiroides, en la que intervienen sensores y receptores, la mayoría de ellos de reciente descripción y caracterización. La concentración de calcio sérico regula la secreción aguda de PTH por la interacción con un receptor-sensor de calcio ubicado en la superficie de las células pa-

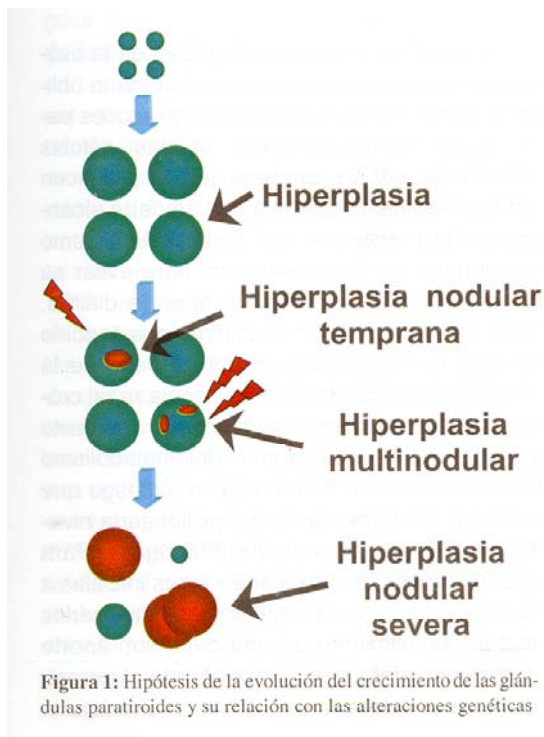
ratiroideas. Por otra parte, la síntesis de parathormona a medio-largo plazo depende tanto del calcio como del fósforo y la vitamina D, la cual actúa a través de un receptor nuclear específico. En cuanto a la regulación a largo plazo, donde ya aparecen procesos de hipertrofia e hiperplasia de la glándula que llevan a un aumento del tamaño de ésta, los efectores son los mismos, pero hasta el momento, la hiperfosforemia parece ser el más importante. Si bien esta proliferación de células paratiroides es en un principio policlonal, este crecimiento se va haciendo luego monoclonal, característico de las formas severas y autónomas de hiperparatiroidismo. De hecho, más del 70% de las lesiones paratiroides definidas como hiperplasias esporádicas, son de origen monoclonal<sup>(8)</sup>.

### **Alteraciones morfológicas, moleculares y estructurales secundarias a la proliferación**

Histopatológicamente, la hiperplasia difusa se caracteriza por un incremento en el número de células parenquimales, conservando una arquitectura lobular normal, mientras que la hiperplasia nodular presenta nódulos celulares rodeados de bandas fibrosas<sup>(9)</sup>. Todos los nódulos analizados presentan monoclonalidad celular. Cualquier mutación o reordenación génica sobre oncogenes o genes supresores de tumores que de alguna forma promueva la proliferación celular, daría una ventaja selectiva de crecimiento a la célula afectada, creando el germen de la monoclonalidad en la glándula. La monoclonalidad podría así surgir en una o varias glándulas, con mayor probabilidad en aquellas en proliferación acelerada, dando lugar a los nódulos paratiroides.

Si definimos el término de alteración genética como el cambio o cambios que determinan el paso de un estado de la glándula paratiroides a otro, podríamos diseñar un modelo teórico de la evolución del hiperparatiroidismo secundario (Fig 1). En este modelo, podemos definir la hiperplasia difusa como aquella en la que la alteración genética no ha ocurrido to-

avía, debiéndose la hiperplasia a factores externos, y donde, al menos teóricamente, la glándula tiene la capacidad de revertir completamente desde la perspectiva morfológica,



molecular y funcional. En el siguiente estadio, poco después de que haya ocurrido la alteración, encontraríamos nodularidad temprana embebida en hiperplasia difusa. Si la alteración ocurre en varias células, éstas proliferarán de forma agresiva y encontraremos diversos nódulos en la misma glándula. Si la alteración ocurre en una única célula, la glándula se agranda de forma homogénea, pero monoclonalmente.

Hasta ahora, el análisis de los factores que intervienen en la evolución del hiperparatiroidismo secundario ha demostrado que los genes implicados en la génesis y evolución de hiperparatiroidismo primario no parecen condicionar la aparición de monoclonalidad en el hiperparatiroidismo secundario<sup>(10,11)</sup>. De esta forma y en contraste con lo observado en el hiperparatiroidismo primario, no se ha encontrado pérdida de heterocigosidad representativa en 11q13, donde se localiza el gen MEN1<sup>(12,13)</sup>, ni sobreexpresión de ciclina D1<sup>(14)</sup>. Los únicos hechos conocidos en la aparición de autonomía en la glándula hiperplásica son los descensos de los

niveles, tanto de sensor de calcio como de receptor de vitamina D, lo que explica su comportamiento refractario a tratamiento, así como la correlación entre autonomía e irreversibilidad de hiperplasia en la glándula con aparición de nódulos monoclonales.

Estudios recientes han mostrado la gran acumulación de anomalías en forma de ganancias o pérdidas de material genético en hiperplasias secundarias de origen renal, diferentes a las encontradas en hiperparatiroidismo primario<sup>(15,16)</sup>. Estas anomalías incluyen aberraciones numéricas (pérdida del cromosoma 22 y ganancia del cromosoma 5) así como otras muchas alteraciones recurrentes en las glándulas analizadas (Afonso S., comunicación personal). 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, tal y como ocurre en el hiperparatiroidismo primario<sup>(17,18)</sup>. En cualquier caso, estos resultados sugieren que la aparición de monoclonalidad en el hiperparatiroidismo secundario podría tener un origen más poligénico que en el hiperparatiroidismo primario, pero en última instancia, la génesis de esta alteración podría asentarse en una ventaja selectiva de unas células frente a otras.

Los estudios de aberraciones cromosómicas han mostrado que tanto el gen que codifica el sensor de calcio<sup>(19)</sup> como el receptor nuclear de la vitamina D<sup>(20)</sup>, que en un principio se barajaban como probables desencadenantes de la aparición de nódulos, no se localizan en las regiones cromosómicas afectadas por aberraciones recurrentes. Estos datos, que podrían sugerir que el descenso en los niveles de expresión de estos genes sería posterior a la aparición de nodularidad, como ya han indicado los trabajos que han estudiado mutaciones o pérdidas alélicas en dichos genes en pacientes con hiperparatiroidismo terciario<sup>(21)</sup>. 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.

Cualquier avance en este campo nos permitirá comprender mejor los procesos determinantes de aparición de nódulos paratiroideos en pacientes con insuficiencia renal crónica o transplantados. Además, en los casos de autotrasplante glandular, nos podría permitir conocer mejor, en función de marcadores moleculares del tejido, su riesgo de recidiva cuando se practican paratiroideomías totales. Hoy en día, la elección del material a autotransplantar se hace únicamente en función de parámetros histológicos, siendo el porcentaje de recidivas muy elevado. Descubrir marcadores moleculares involucrados en las fases iniciales de esta cascada permitiría tomar decisiones más precoces y objetivas, disminuyendo el porcentaje de fracasos terapéuticos con los fármacos activos, de los que disponemos en la actualidad.

### **Necesidad de un manejo precoz del hiperparatiroidismo secundario**

La complejidad e irreversibilidad en la evolución del hiperparatiroidismo secundario obliga a tomar medidas preventivas precoces para evitar la proliferación de las células paratiroideas y los cambios que se producen en las mismas. El objetivo que se debe alcanzar es la prevención del hiperparatiroidismo secundario en fase prediálisis para evitar su progresión irreversible en la fase de diálisis. Esto implica cambiar el concepto extendido de que el hiperparatiroidismo es parte de la evolución normal de la insuficiencia renal crónica. Es fundamental realizar un tratamiento precoz de las alteraciones del metabolismo calcio-fósforo, así como resaltar el riesgo que conlleva mantener de forma prolongada niveles de PTH mayores de 400-500 pg/mL. Para ello es necesario asesorar en fases iniciales a los pacientes, con el objeto de familiarizarlos con el cumplimiento de una dieta con aporte nutricional adecuado, pero evitando el exceso de fósforo. Además, es necesario enfatizar la necesidad de mantener un adecuado aporte

de vitamina D y de calcio y corregir la acidosis metabólica, factores que también influyen en la regulación de la PTH. Sin embargo, a pesar de todo lo mencionado, existen importantes limitaciones en el manejo del hiperparatiroidismo secundario, algunas debidas a ineficacia de los fármacos y otros al uso inadecuado de los mismos.

En el horizonte terapéutico se vislumbran nuevos fármacos como los nuevos metabolitos de la vitamina D (paricalcitol y doxercalciferol), los nuevos captadores de fósforo (sevelamer y probablemente el carbonato de lantano), y los calciomiméticos, que seguramente permitan, desde distintas perspectivas, un abordaje más apropiado del hiperparatiroidismo secundario. No obstante, independientemente de estos avances, el manejo de este cuadro clínico seguirá siendo complejo. Es necesario aprender de la experiencia de las dos últimas décadas, en las que pese a contar con fármacos muy potentes como el calcitriol y el alfalcidol hemos tenido muchas limitaciones y cometido muchos errores en el manejo del hiperparatiroidismo secundario, en muchos casos por un tratamiento tardío y poco individualizado de esta alteración. En un estudio realizado sobre 7512 pacientes en diálisis<sup>(22)</sup>, se observó cómo en la práctica clínica, en menos de la mitad de los casos de pacientes con PTH >250 pg/mL se utilizaba tratamiento con vitamina D y únicamente se empezaba a tratar con calcitriol cuando los niveles de PTH sérico eran al menos el doble de estos valores (52% cuando los niveles de PTH eran mayores de 500 pg/mL y 17% cuando eran superiores a 750 pg/ml). Esta discordancia entre el tiempo de diagnóstico de hiperparatiroidismo secundario y del tratamiento podría condicionar un mayor número de fracasos terapéuticos, dada la irreversibilidad y los cambios genéticos asociados a la proliferación excesiva de la glándula en el hiperparatiroidismo secundario, tal y como se ha descrito anteriormente.

## Agradecimientos

Los estudios sobre osteodistrofia renal e hiperparatiroidismo secundario han sido parcialmente financiados por los proyectos FIS 00/0008-02, 01/0294 y la Sociedad Española de Nefrología. Iñigo Santamaría es titular de un contrato de investigación FIS (00/3161).

Dirección para correspondencia:

Dr. Jorge Cannata Andía.

Unidad de Metabolismo Óseo y Mineral.

Instituto Reina Sofia de Investigación.

Hospital Central de Asturias.

C/Julián Clavería s/n.

33006 Oviedo.

E-mail: metoseo@hca.es

## Bibliografía

1. DÍAZ-CORTE C, CANNATA-ANDÍA JB. Management of secondary hyperparathyroidism: the gap between diagnosis and treatment. *The Renal Osteodystrophy Multicenter Enquiry*. *Am J Med Sci* 2000; 320: 107-111.
2. HERCZ G. Regulation of bone remodeling: impact of novel therapies. *Semin Dial* 2001; 14: 55-60.
3. KERBY JD, RUE LW, BLAIR H, HUDSON S, SELLERS MT, DIETHELM AG. Operative treatment of tertiary hyperparathyroidism: a single-center experience. *Ann Surg* 1998; 227: 878-886.
4. JÜPPNER H, BROWN EM y KRONENBERG HM. Parathyroid hormone. In: Favus MJ, editor. *Primer on the metabolic bone diseases and disorders of mineral metabolism*. 4th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 1999; p. 80-87.
5. MARX SJ. Hyperparathyroid and hypoparathyroid disorders. *N Engl J Med* 2000; 343: 1863-1875.
6. KOCH NOGUEIRA PC, DAVID L, COCHAT P. Evolution of secondary hyperparathyroidism after renal transplantation. *Pediatr Nephrol* 2000; 14: 342-346.
7. LOCATELLI F, CANNATA JB, DRUEKE TB, HÖRL W, FOUQUE D, HEIMBURGER O y RITZ E. Management of calcium-phosphate metabolism derangement in chronic renal insufficiency. *Nephrol Dial Transplant* 2002 (en prensa).
8. MIEDLICH S, KROHN K, LAMESCH P, MULLER A, PASCHKE R. Frequency of somatic MEN1 gene mutations in monoclonal parathyroid tumours of patients with primary hyperparathyroidism. *Eur J Endocrinol* 2000; 143: 47-54.
9. TOMINAGA Y, SATO K, TANAKA Y, NUMANO M, UCHIDA K, TAKAGI H. Histopathology and pathophysiology of secondary hyperparathyroidism due to chronic renal failure. *Clin Nephrol* 1995; 44 Suppl 1: S42-S47.
10. SHAN L, NAKAMURA Y, NAKAMURA M, YOKOI T, KAKUDO K. Genetic alterations in primary and secondary hyperparathyroidism. *Pathol Int*. 1998; 48: 569-574.
11. SHAN L, NAKAMURA Y, MURAKAMI M, NAKAMURA M, NAITO A, KAWAHARA K, UTSUNOMIYA H, MORI I, KAKUDO K. Clonal emergence in uremic parathyroid hyperplasia is not related to MEN1 gene abnormality. *Jpn J Cancer Res* 1999; 90: 965-969.
12. FALCHETTI A, BALE AE, AMOROSI A, BORDI C, CICHICI P, BANDINI S, MARX SJ, BRANDI ML. Progression of uremic hyperparathyroidism involves allelic loss on chromosome 11. *J Clin Endocrinol Metab* 1993; 76: 139-144.
13. FORSBERG L, VILLABLANCA A, VALIMAKI S, FARNEBO F, FARNEBO LO, LAGERCRANTZ S, LARSSON C. Homozygous inactivation of the MEN1 gene as a specific somatic event in a case of secondary hyperparathyroidism. *Eur J Endocrinol* 2001; 145: 415-420.
14. TOMINAGA Y, TSUZUKI T, UCHIDA K, HABA T, OTSUKA S, ICHIMORI T, YAMADA K, NUMANO M, TANAKA Y, TAKAGI H. Expression of PRAD1/cyclin D1, retinoblastoma gene products, and Ki67 in parathyroid hyperplasia caused by chronic renal failure versus primary adenoma. *Kidney Int* 1999; 55: 1375-1383.
15. PALANISAMY N, IMANISHI Y, RAO PH, TAHARA H, CHAGANTI RS, ARNOLD A. Novel chromosomal abnormalities identified by comparative genomic hybridization in parathyroid adenomas. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83: 1766-1770.
16. INAGAKI C, DOUSSEAU M, PACHER N, SARFATI E, DRUEKE TB, GOGUSEV J. Structural analysis of gene marker loci on chromosomes 10 and 11 in primary and secondary uraemic hyperparathyroidism. *Nephrol Dial Transplant* 1998; 13: 350-357.
17. MALACHI T, ZEVIN D, GAFTER U, CHAGNAC A, SLOR H, LEVI J. DNA repair and recovery of RNA synthesis in uremic patients. *Kidney Int* 1993; 44: 385-389.
18. DRUEKE TB. Genetic aspects of secondary hyperparathyroidism in uremia. *Am J Kidney Dis* 2001; 38: S143-146.
19. YANO S, SUGIMOTO T, TSUKAMOTO T, CHIHARA K, KOBAYASHI A, KITAZAWA S, MAEDA S y KITAZAWA R. Association of decreased calcium-sensing receptor expression with proliferation of parathyroid cells in secondary hyperparathyroidism. *Kidney Int* 2000; 58: 1980-1986.
20. 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* 1998; 54: 1704-1713.
21. BROWN SB, BRIERLEY TT, PALANISAMY N, SALUSKY IB, GOODMAN W, BRANDI ML, DRUEKE TB, SARFATI E,

URENA P, CHAGANTI RS, PIKE JW y ARNOLD A. Vitamin D receptor as a candidate tumor-suppressor gene in severe hyperparathyroidism of uremia. *J Clin Endocrinol Metab.* 2000; 85: 868-872.

DIAZ CORTE C, NAVES ML, RODRIGUEZ A, BARRETO S, GOMEZ C, CANNATA JB. Osteodistrofia renal en España. Estudio multicéntrico. (I). Centros colaboradores del estudio multicéntrico en osteodistrofia renal. *Nefrolo*