

Fisiopatología Tecnología Médica- Fonoaudiología

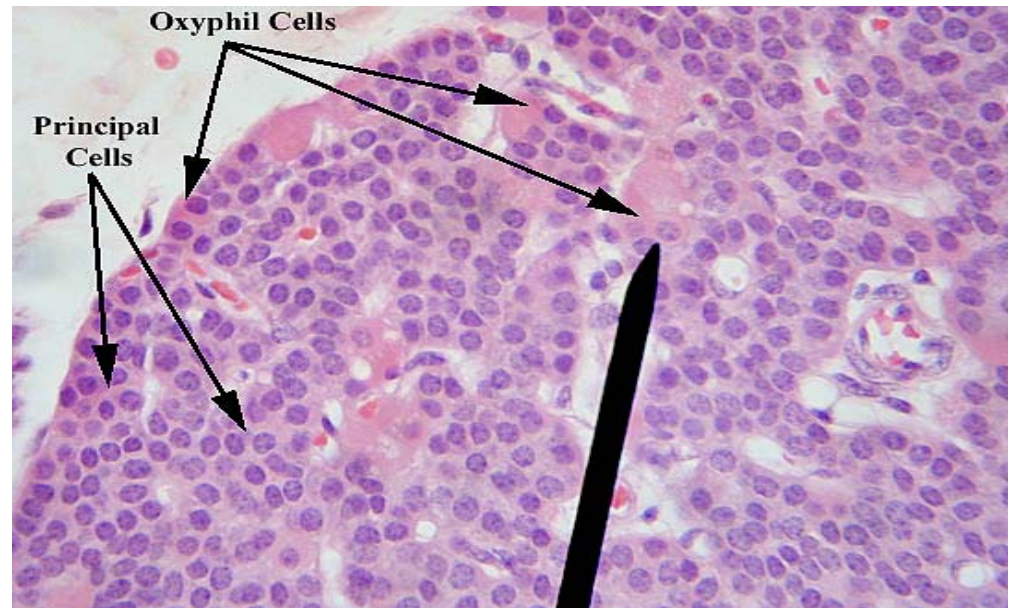
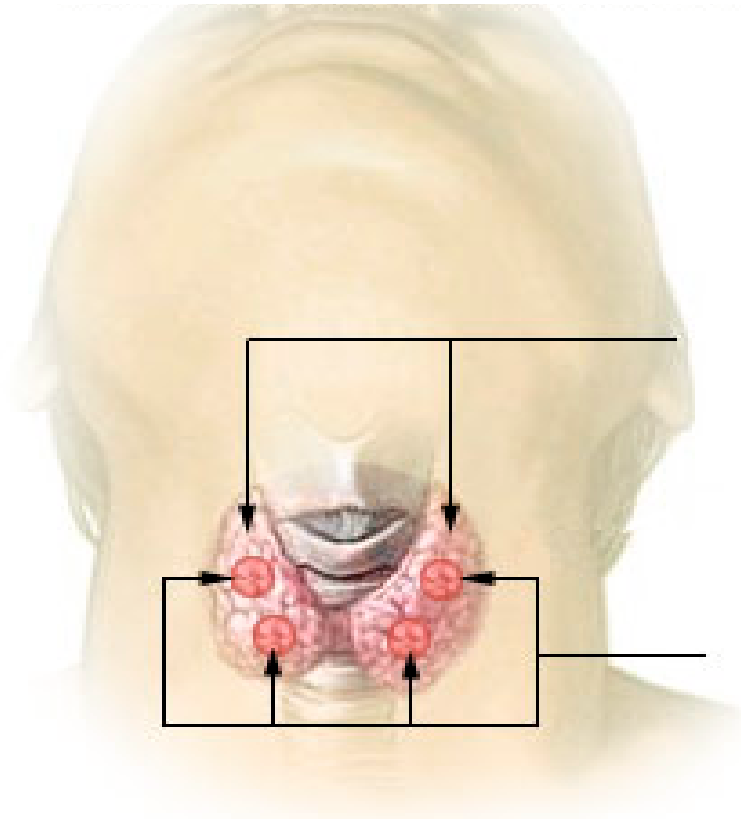
Facultad de Medicina. Universidad de Chile

Año 2005

ALTERACIONES DEL METABOLISMO DE CA Y P

Dra. Marcela Hermoso Ramello

Glándula Tiroides y paratiroides



PARATIROIDES

Ca^{2+} es vital para:

- conducción nerviosa
- Contracción muscular
- Coagulación sanguínea
- Procesos enzimáticos
- Da estructura a la matriz del hueso

Mecanismo que operan para mantener la $[\text{Ca}^{2+}]$ adecuada:

- absorción intestinal
- excreción renal
- Intercambio con Ca^{2+} óseo

PTH

- Se produce por la glándula paratiroides en respuesta a una disminución del Ca^{2+} extracelular
- R-Ca^{2+} en la superficie de la célula paratiroidea regula la secreción de PTH

PTH se une a un receptor de membrana acoplado a adenilato ciclasa, aumentando la producción de AMPc que media los efectos biológicos en riñón y hueso.

EFFECTOS de PTH

Inmediatos

- aumenta la reabsorción renal de Ca^{2+}
- disminuye la excreción de Ca^{2+} -> Aumenta Ca^{2+} extracelular
- disminuye la reabsorción renal de P
- aumenta su excreción -> disminuye P extracelular

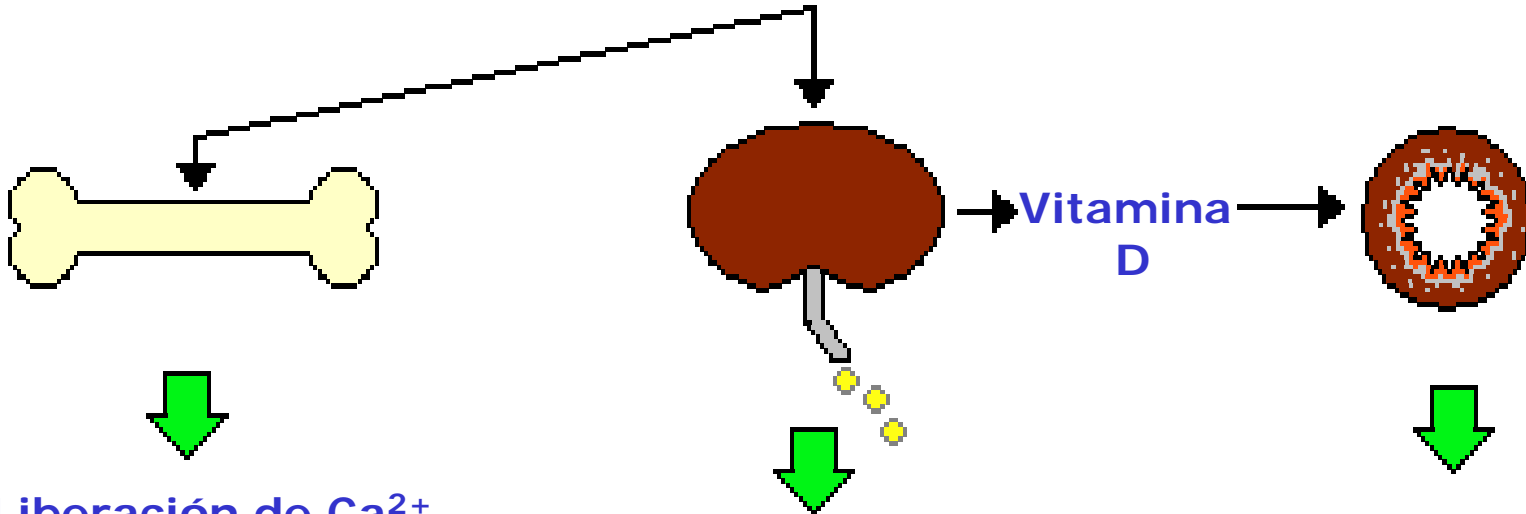
Tardíos

- Activa la OH de Vitamina D que estimula la reabsorción intestinal de Ca^{2+}
- recambio óseo por estimulación de osteoclastos

Baja concentración de Ca^{2+} en sangre



Liberación de hormona paratiroidea

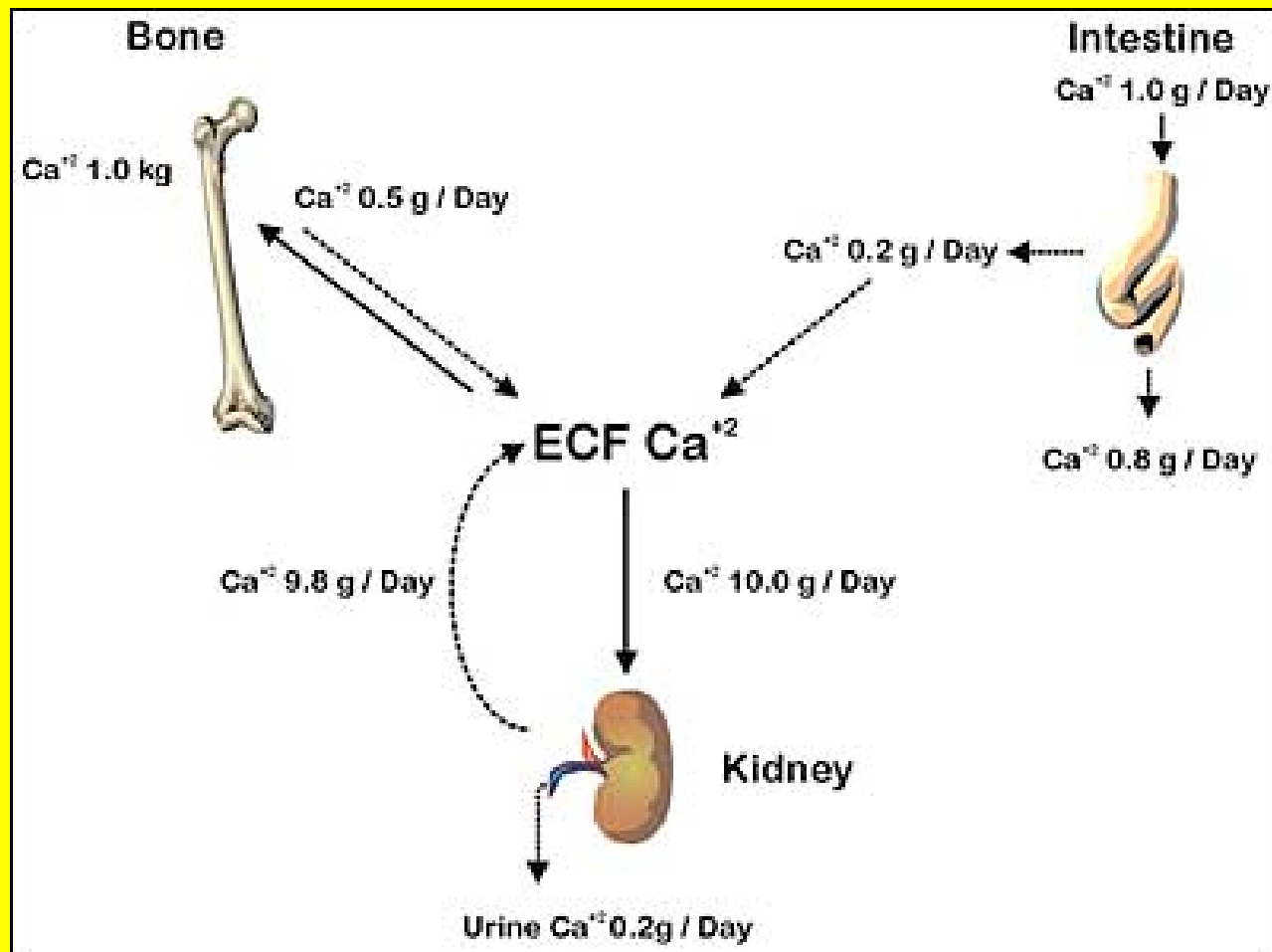


**Liberación de Ca^{2+}
del hueso**

**Disminución excreción
Urinaria de Ca^{2+}**

**Aumento absorción
de Ca^{2+} intestino**

Aumenta $[\text{Ca}^{2+}]$ sanguíneo



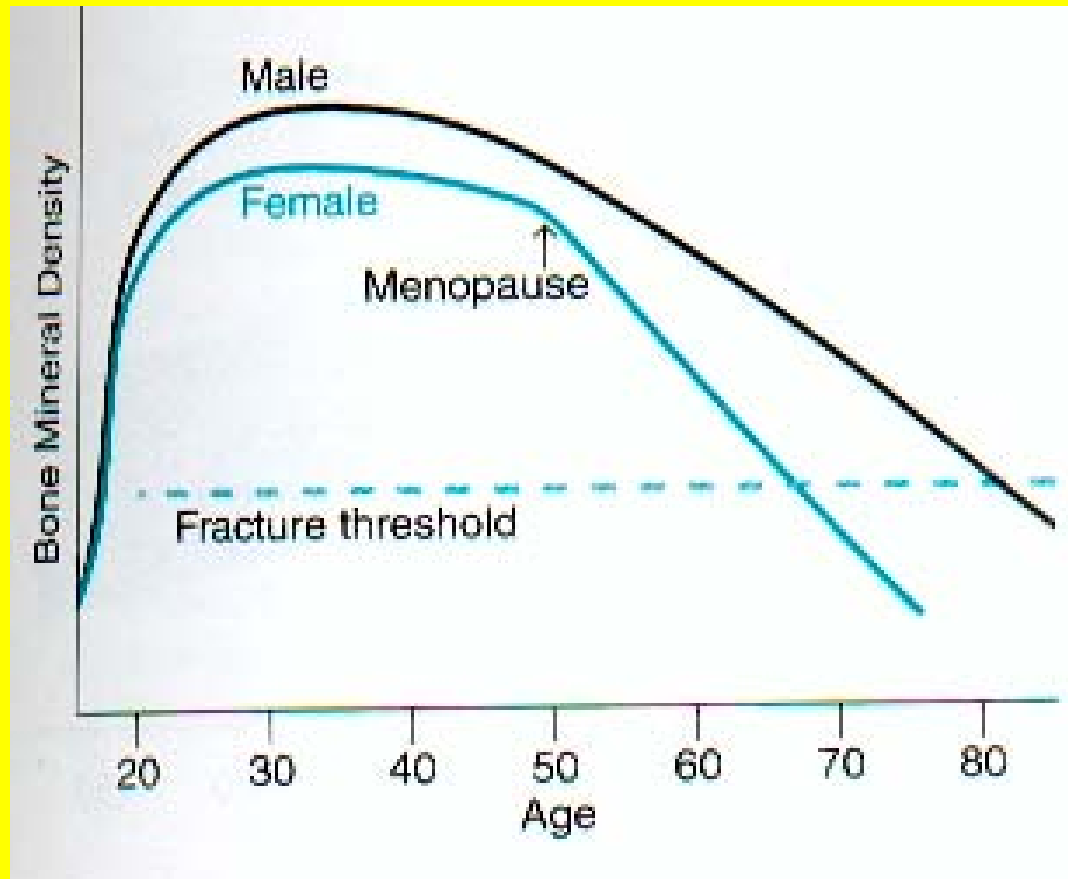
Balance de Calcio.

*un adulto ingiere 1 g de (Ca^{+2}) diario, $1/5$ se absorbe y el resto se excreta.

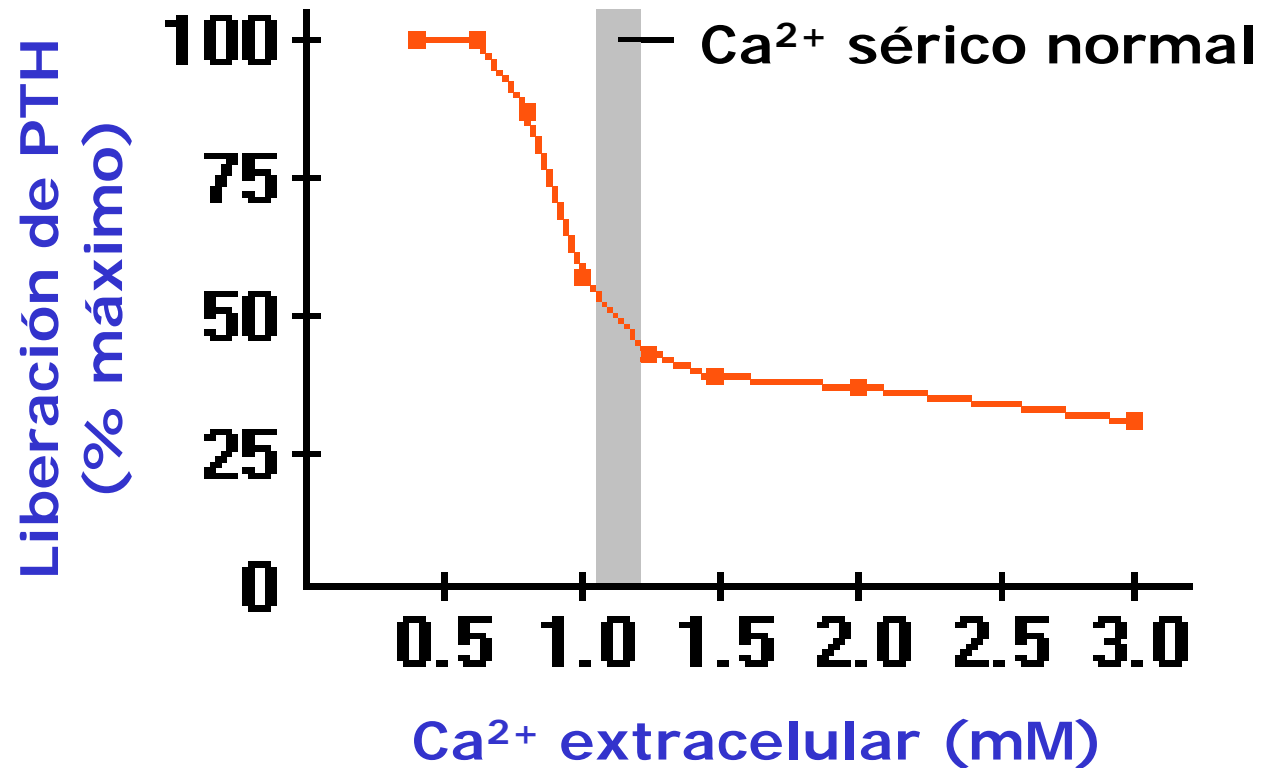
* 1 kg de Ca^{+2} se almacena en el hueso y 500 mg/día se liberan por resorción durante la formación del hueso.

* 10 g/día de Ca^{+2} : filtrados por el riñón y 200 mg aparece en la orina.

Densidad del hueso normal

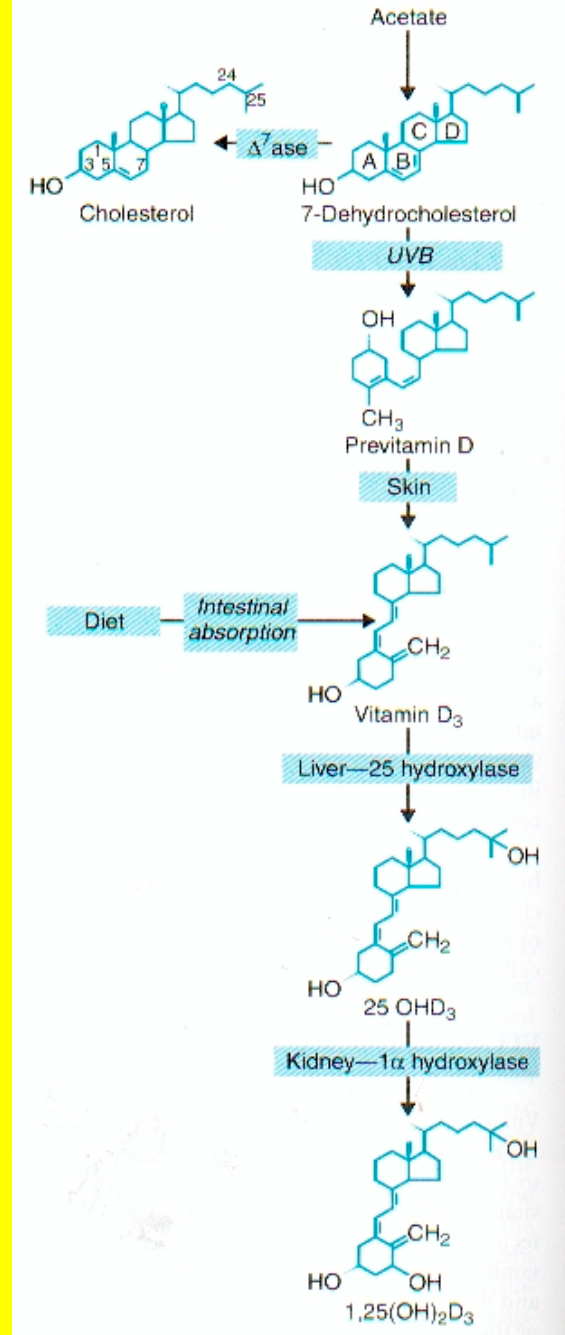


Control de la secreción de PTH



Vitamina D

- Regula el metabolismo mineral
- Proviene de la dieta (lácteos fortificados) y por síntesis en piel vía UV
- Presenta un receptor intracelular
- TGI: estimula la producción de moléculas que unen Ca^{2+} mediando la absorción del ión
- Hueso: estimula la resorción ósea



CALCITONINA

- Péptido de 32 aminoácidos
- Se produce en las células C o parafoliculares de la tiroides

Efectos

*inhibe la resorción ósea vía osteoclastos => disminuye la liberación ósea de Ca^{2+} .

USO FARMACOLOGICO:

Enfermedad de Paget

Osteoporosis o hipercalcemia maligna

METABOLISMO DEL FOSFATO (P)

La [P] es menos controlada que la de Ca^{2+}

Se transporta pasivamente a la célula determinado por el flujo de Ca^{2+}

Importancia de P:

Transferencia de energía en la célula

Modificación funciones enzimáticas

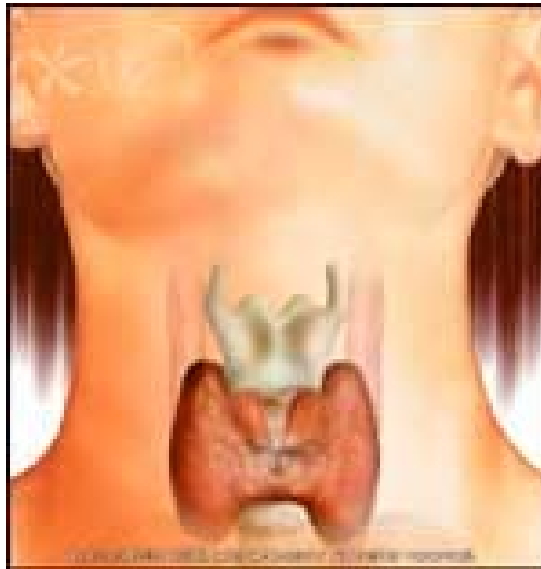
Componente de la membrana celular

DESORDENES DEL P

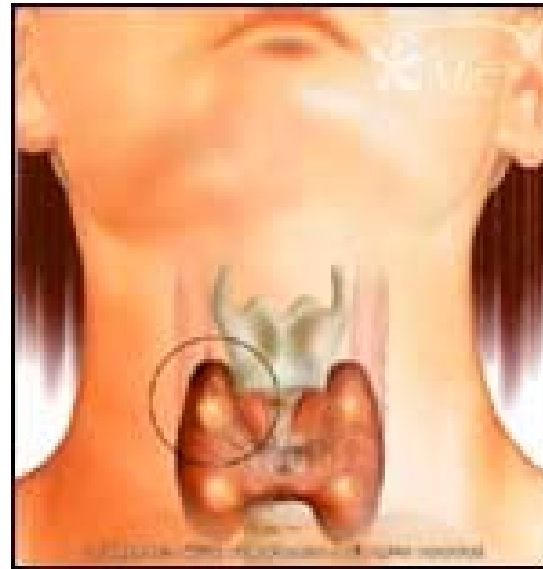
Transtornos renales

Extrema diuresis en cetoacidosis diabética

Malnutrición



Normal



Anormal

DESORDENES del METABOLISMO del Ca^{2+} y P

HIPOPARATIROIDISMO

Secreción de PTH disminuida o insensibilidad del órgano final a PTH (*pseudohipoparatiroidismo*)

- ***secreción de PTH disminuida***, causas
cirugía o complicación de tiroidectomía

Hipo Ca^{2+} :

Aumento de la excitabilidad neuromuscular

Manifestaciones neuropsiquiátricas

Aumento de P en fluído cerebro espinal

TRATAMIENTO: Vitamina D y suplemento de Ca^{2+}

- ***hipoparatiroidismo idiopático***

Grupo heterogéneo de desórdenes esporádicos y con componentes familiares : producción de PTH deficiente

Familiar: *autosómico dominante*

Mutaciones en el gen del receptor sensor de Ca^{2+} (PCAR1)

disminuyen el umbral de respuesta de la glándula
insensibilidad de la glándula al Ca^{2+} extracelular

- ***PSEUDOHIPOPARATIROIDISMO***

Condiciones hereditarias que provocan una disminución del Ca^{2+} ext causado por insensibilidad del órgano blanco a PTH

TEST DE RESPUESTA A PTH

excreción urinaria de AMPc: no se observa aumento

Causa

mutación en el gen de proteína Gs

Pacientes presentan insensibilidad a otras hormonas que inducen la producción de AMPc:

TSH,

glucagón,

FSH y

LH.

Características clínicas asociadas con la hipocalcemia

Inabilidad neuromuscular

- Tétano
- Fatiga
- Ansiedad
- Calambres musculares
- Espasmos laringeos
- Espasmos bronquiales

Signos neurológicos y síntomas

- Signos extrapiramidales debido a calcificación de glangio basal
- Calcificación de corteza cerebral o cerebelo
- Trastornos de personalidad
- Irritabilidad
- Habilidad intelectual alterada
- Cambios en EEG inespecíficos
- Presión intracraneal aumentada
- Parkinsonismo
- Espasmos distónicos

Estado mental

- Confusión
- Disorientación
- Psicosis
- Psiconeurosis

Cambios de ectodermo

- Piel seca
- Cabello grueso
- Uñas quebradizas
- Alopecia
- hipoplasia esmalte
- Raíces premolares cortas
- Engrosamiento lamina dura
- caries dentales aumentadas
- eczema atópico
- dermatitis exfoliativa
- Psoriasis
- Impétigo herpetiformis

HIPOPARATIROIDISMO IDIOPATICO

Diagnóstico diferencial de Hipoparatiroidismo

Iatrogénica

- Irradiación cuello
- Inducida quirúrgicamente

Enfermedad Infiltrativa

- **Hemacromatosis**: exceso de hierro en los tejidos
- **Sarcoidosis**: Es una enfermedad de causa desconocida. Inflamación de los ganglios linfáticos, los pulmones, el hígado, los ojos, la piel y otros tejidos
- **Talasemia**: trastorno hereditario. Producción defectuosa de hemoglobina, disminución en la producción y un aumento de la destrucción de los glóbulos rojos
- **Enfermedad de Wilson**: La enfermedad de Wilson o degeneración hepatolenticular es un trastorno hereditario autosómico recesivo del metabolismo del cobre
- Amiloidosis
- carcinoma metastásico

Neonatal

- 2º a hiperparatiroidismo materno
- 2º a FHH

Autoinmune

Enfermedades genéticas o del desarrollo

- **Síndrome de DiGeorge** (malformación congénita múltiple que afecta a los órganos que provienen del tercer y cuatro arcos braquiales, timo y glándulas paratiroides). Esta condición se caracteriza por hipoplasia o displasia del timo y paratiroides, malformaciones cardíacas e hipocalcemia.
- Mutación del sensor de Calcio
- Síndrome HDR

Características de la enfermedad autoinmune poliglandular tipo I

Trío clásico

- Hipoparatiroidismo
- Candidiasis
- Deficiencia adrenal (enfermedad de Addison)

Asociación con dos o tres de las siguientes:

- Diabetes melitus insulino dependiente
- Hipogonadismo primario
- Enfermedad tiroidea autoinmune
- Hepatitis activa crónica
- Alopecia
- Vitiligo: enfermedad autoinmune de la piel asociada a hipertiroidismo, Addison

Comparación de las características de Pseudohipoparatiroidismo (PHP) y Pseudopseudohipoparatiroidismo

	PHP Ia	PHP Ib	PHP II	PPHP
Ca ²⁺ sérico	↓	↓	↓	NL
Respuesta de PTH a AMPc	↓	↓	↓	NL
Respuesta a fósforo	↓	↓	(↓) NL	NL
Resistencia hormonal	Todas las hormonas	Solo tejidos blanco de PTH	Solo tejidos blanco de PTH	niguno
Defecto molecular	Gsα	desconocido? PTH R	desconocido	Gsα

PTH = hormona paratiroidea

NL = normal

R = receptor

Gsα = subunidad alfa estimuladora de la proteína reguladora G

TETANIA

Hiperexcitabilidad del sistema nervioso (central y periférico) a causa de la disminución de iones de calcio, hidrógeno o magnesio de su concentración normal. Las cifras bajas de potasio tienden a equilibrar estas causas de tetania. Los síntomas incluyen espasmo carpopedal, laringospasmo y convulsiones, lo cual constituye una urgencia médica.

DIAGNOSTICOS DIFERENCIALES	DATOS CLINICOS
Hiperparatiroidismo Neonatal	Se suele manifestar como crisis convulsivas o irritabilidad; refleja función paratiroidea inmadura, puede ser permanente (idiopática o síndrome de DiGeorge).
Primario	Aparece en infancia, casi siempre con convulsiones.
Secundario (seudohipoparatiroidismo)	Inicio como en la primaria, pero el fenotipo es distinto.

DIAGNOSTICOS DIFERENCIALES	DATOS CLINICOS
Raquitismo	Sólo se observa en el raquitismo grave, sin tratamiento, en especial durante el proceso rápido de curación espontánea; puede acompañar a la uremia.
Tetania hipomagnesémica	Puede causar tetania por, si sola o al interferir con la liberación de hormona paratiroidea.
Tetania alcalósica	Es posible que se presente sólo en casos de hipocalcemia escasa; la hiper ventilación quizás provoque los síntomas.

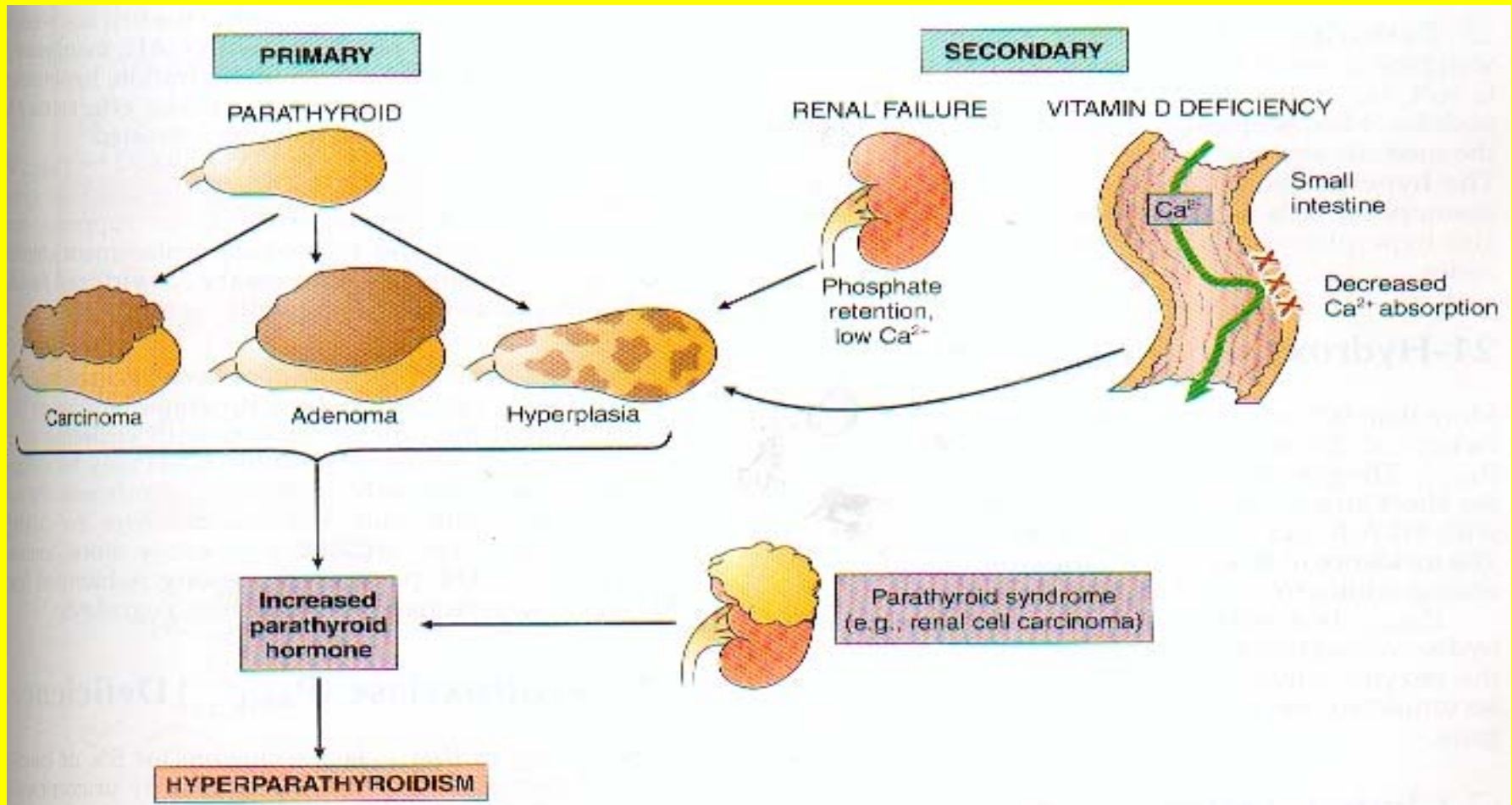
TRATAMIENTO

En la hipocalcemia sintomática se administra calcio por vía intravenosa y con lentitud. El tratamiento definitivo requiere un diagnóstico preciso.

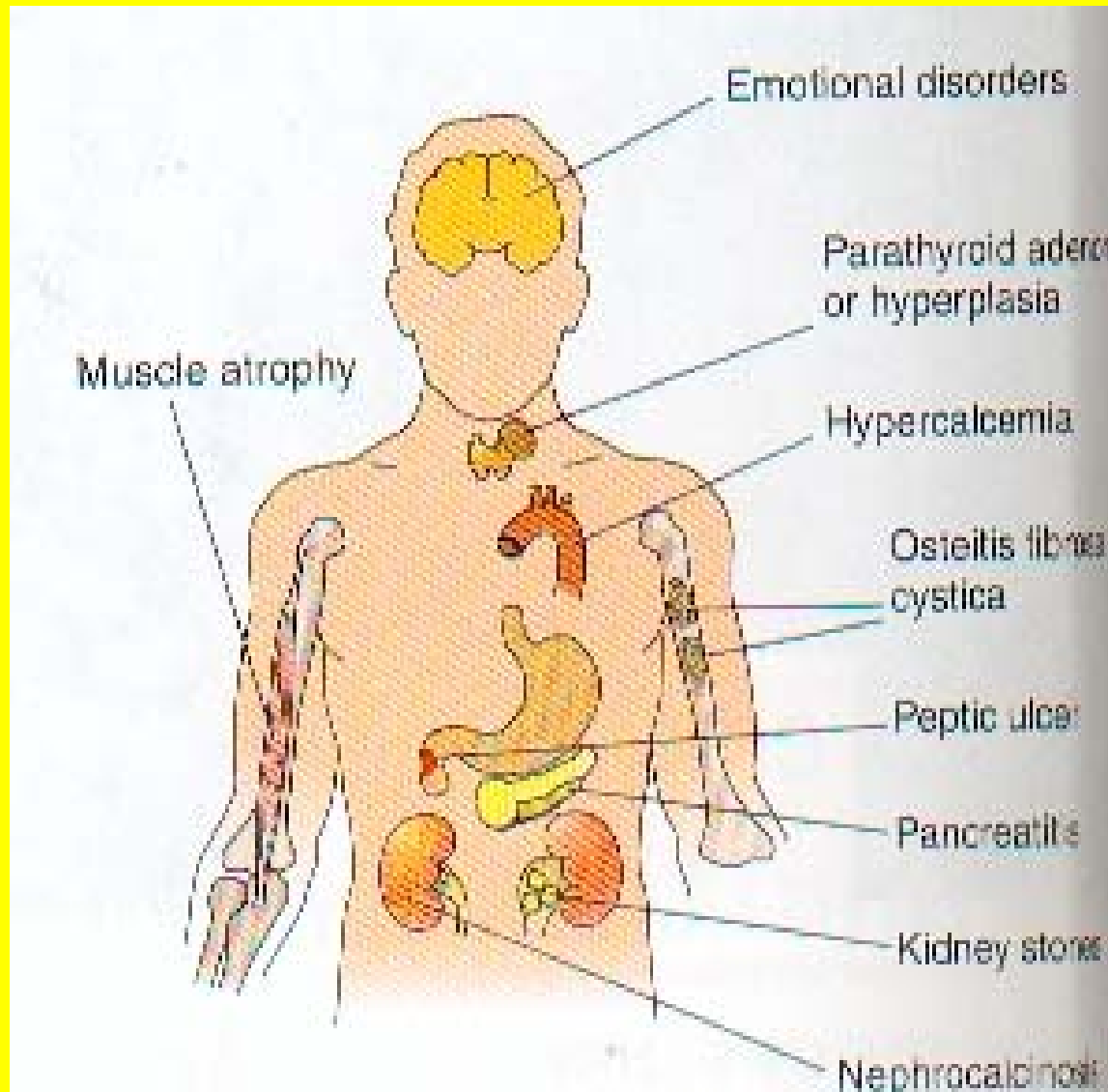
PUNTOS FUNDAMENTALES

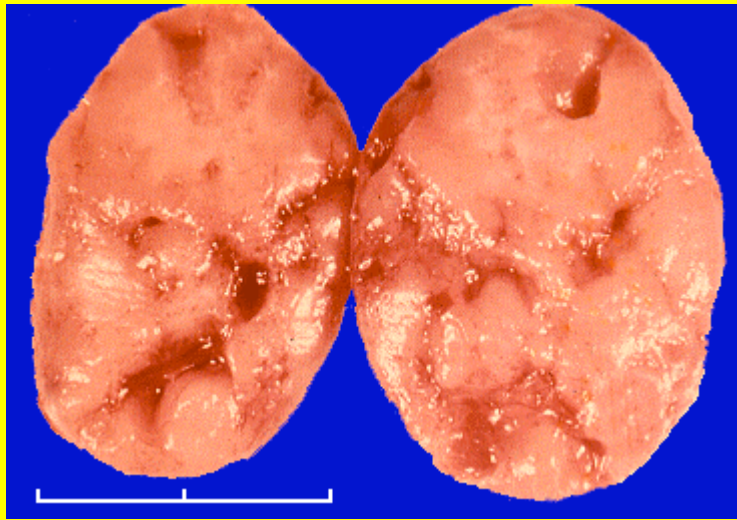
Cualquier padecimiento que cursa con irritabilidad extrema, convulsiones o tetania justifica la cuantificación de los valores del calcio, fósforo, magnesio y fosfatasa alcalina, lo cual permite obtener un cuadro claro y completo. El tratamiento se debe iniciar cuanto antes para alivio de los síntomas y prevención de secuelas graves como la apnea.

HIPERPARATIROIDISMO

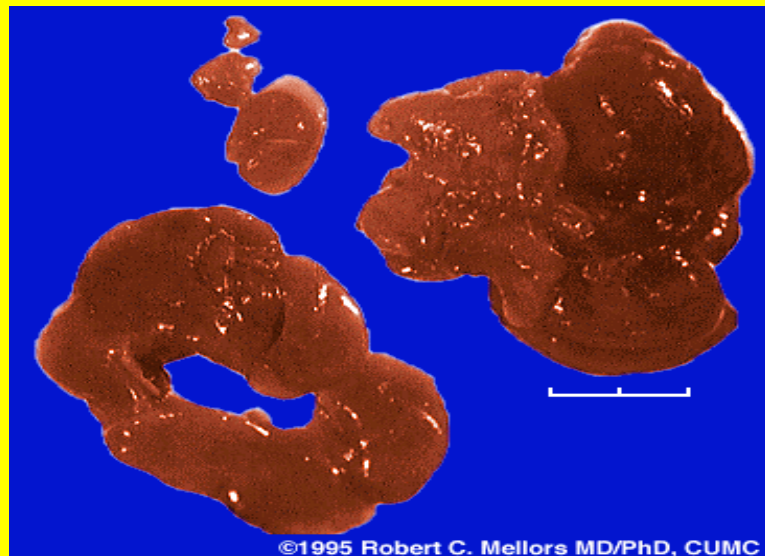


HIPERPARATIROIDISMO

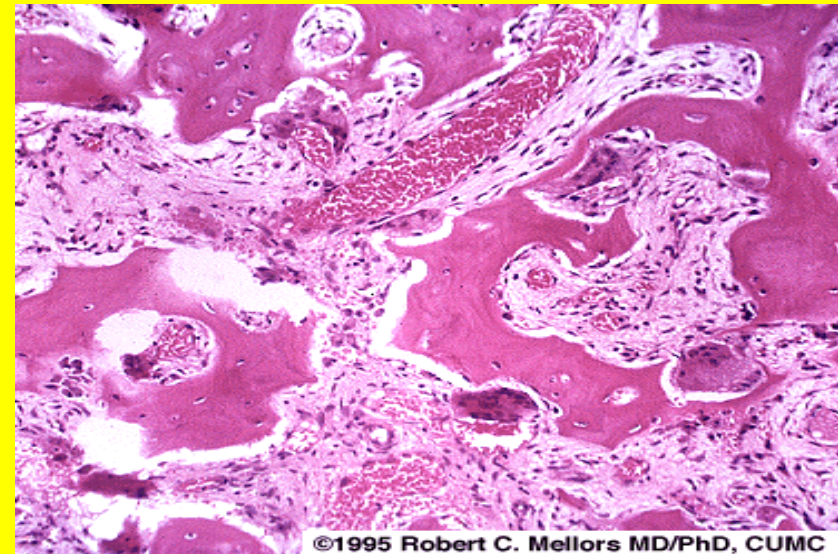




ADENOMA PARATIROIDEO



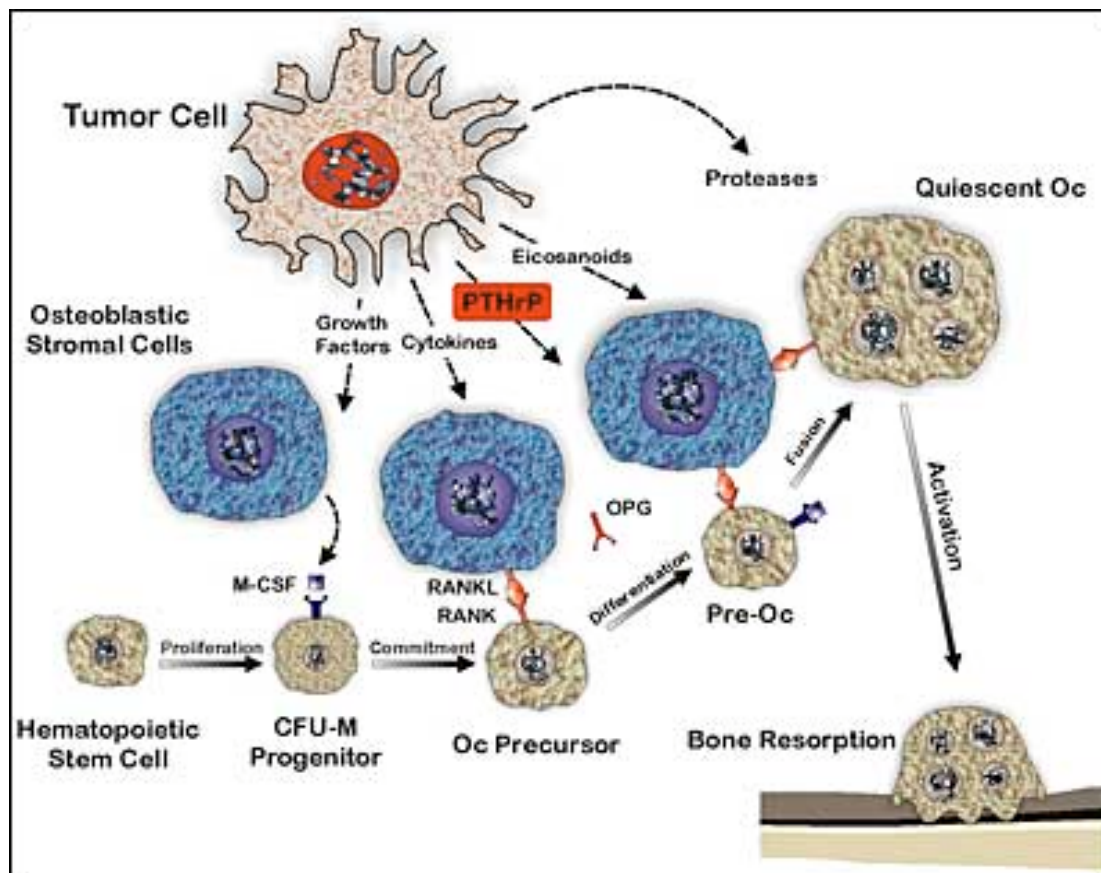
©1995 Robert C. Mellors MD/PhD, CUMC



©1995 Robert C. Mellors MD/PhD, CUMC

Hiperplasia difusa de la paratiroides con alargamiento asimétrico de las glándulas

Resorción ósea por osteoclastos en hiperparatiroidismo



Producción de sustancias de la resorción del hueso por neoplasmas.
proteasas facilitan la progresión del tumor a través de matriz sin mineralizar.
PTHrP (factor patogenético responsable de la malignidad de hipercalcemia).
 Citoquinas: **M-CSF** y receptor activador of nuclear factor-kappa B ligand (**RANKL**) (marcadores de remodelamiento del hueso) **osteoprotegerina** (OPG).
 RANKL se use a su receptor RANK en osteoclastos (de origen hematopoyético) y aumenta la producción y activación de osteoclastos multinucleados que reabsorben hueso mineralizado.



(Izquierda) Lesiones Focales osteolíticas de tibia en hiperparatiroidismo primario.
(Derecha) Mismo pacientes 10 semanas después de cirugía del adenoma funcional.

Desórdenes durante hipercalcemia

- **Desórdenes endocrinos asociados con hipercalcemia**
 - Desórdenes endocrinos con exceso de PTH
 - * Hiperparatiroidismo primario esporádico
 - * Hiperparatiroidismo primario familiar
 - Desórdenes endocrinos sin exceso de PTH
 - * Hipertiroidismo
 - * Hipoadrenalismo
 - * Síndrome de Jansen

Desórdenes durante hipercalcemia (cont.)

B. Hipercalcemia maligna (MAH)

- MAH con PTHrP aumentados
 - * Hipercalcemia maligna humoral
 - * Tumores sólidos con metastasis esquelética
 - * Malignidad hematológica
- MAH con aumento de otros factores sistémicos
 - * MAH con $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ elevados
 - * MAH con citoquinas elevadas
 - * Hiperparatiroidismo ectópico
 - * Mieloma múltiple

Desordenes durante la hipercalcemia (cont.)

C.Desórdenes inflamatorios causantes de hipercalcemia

- Desórdenes granulomatoso
- SIDA

D. Desórdenes de etiología desconocida

- Síndrome de Williams
- Hipercalcemia infantil idiopática

E. Producido por medicamentos

- Tiazidas
- Litio
- Vitamina D
- Vitamina A
- Estrógenos and Antiestrógenos
- Intoxicación con aluminio

IMPLICACIONES BIOLÓGICAS DEL RECEPTOR PTH-R1

Mutaciones genéticas activadoras del PTH-R1

- Condrodisplasia de Jansen

Mutaciones genéticas inactivadoras del PTH-R1

- Condrodisplasia de Blomstrand
- Encondromatosis (Enfermedad de Ollier y Maffucci)

Polimorfismos genéticos determinando la sensibilidad renal y ósea a la PTH

IMPLICACIONES BIOLOGICAS DEL RECEPTOR

PTH-R1

Alteración en la regulación del PTH-R1

- Corticoesteroides
- Insuficiencia renal crónica
- Insuficiencia renal aguda
- Enfermedad ósea adinámica
- Hipertensión arterial espontánea en ratas (SHR)

Acción de la PTH, el PTHrP o el TIP-39 sobre otros receptores de la PTH

TIP39 (tuberoinfundibular peptide), es un neuropéptido el cual activa otro receptor de la PTH, el PTH-R2. TIP39 se expresa páncreas, hipotálamo.

- Receptor específico de los fragmentos C-terminales de la PTH
- Tratamiento tópico de la psoriasis con PTHrP

Síndrome de Jansen:

un síndrome muy raro, de carácter autosómico recesivo, debido a mutaciones en el receptor para la hormona paratiroidea (PTH) y el péptido asociado a la hormona paratiroidea (PTHrP).

Es una enfermedad progresiva.

Ciertas porciones de los huesos de miembros superiores e inferiores desarrollan formaciones cartilaginosas inusuales con la subsecuente deformidad metafisiaria de huesos largos. Se caracteriza por dwarfismo de las extremidades debida a la anormal regulación del crecimiento óseo con numerosos defectos óseos al llegar a la edad adulta.

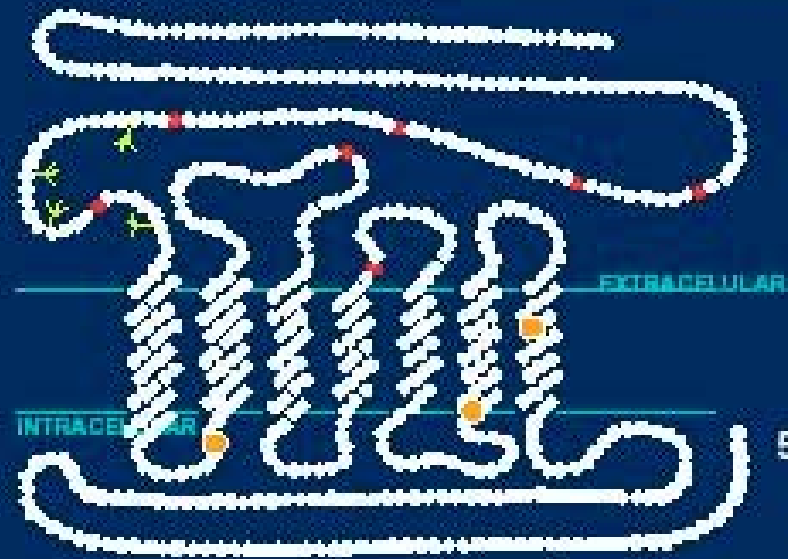
Enfermedad de Jansen

Manifestaciones clínicas

Enanismo
Deformaciones esqueléticas
Osteoporosis

Manifestaciones biológicas

Hiperparatiroidismo
Hipercalcemia
Hiper calciuria
Hipofosfatemia
con la PTH baja o indetectable



● Mutationes activadoras

585

H223R
T410P
I458R

Enfermedad de Blomstrand

Manifestaciones clínicas

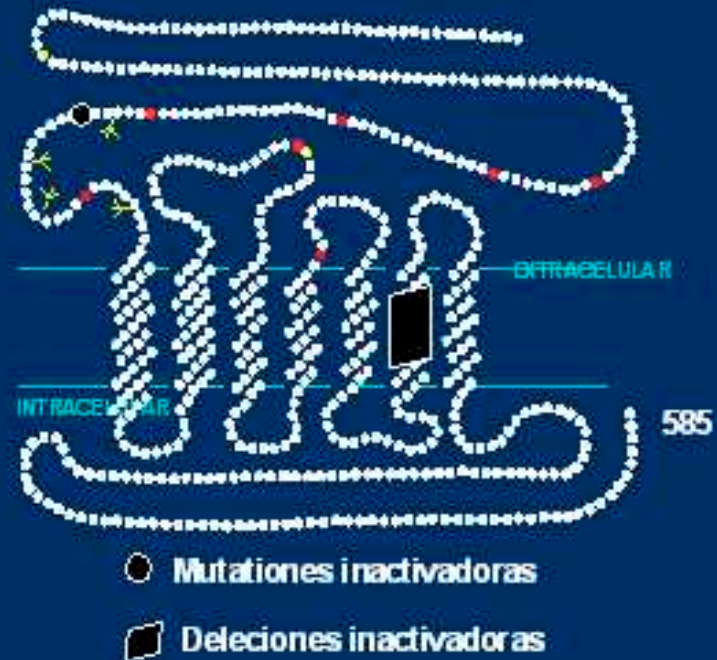
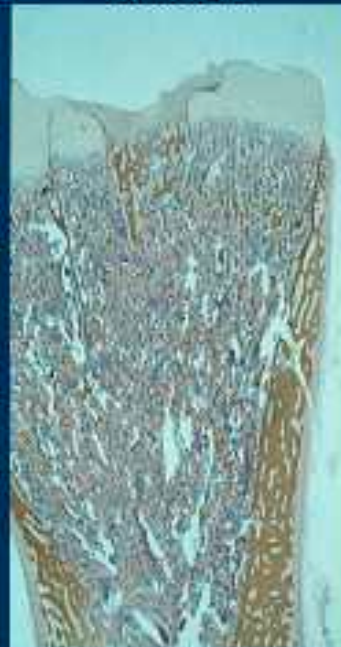
- Letal
- Extremidades cortas
- Osificación endocondral prematura
- Densidad ósea aumentada



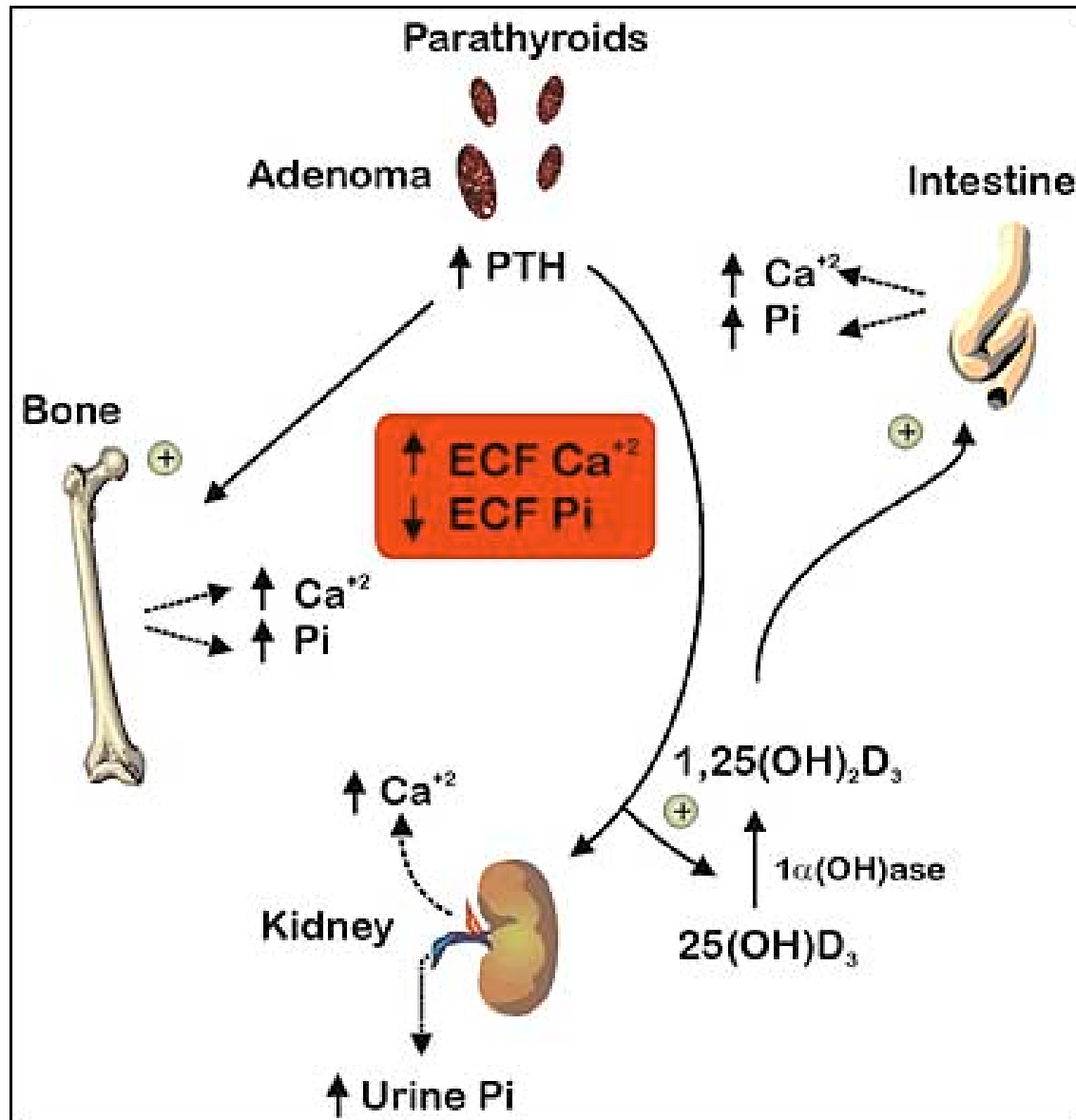
Hueso normal



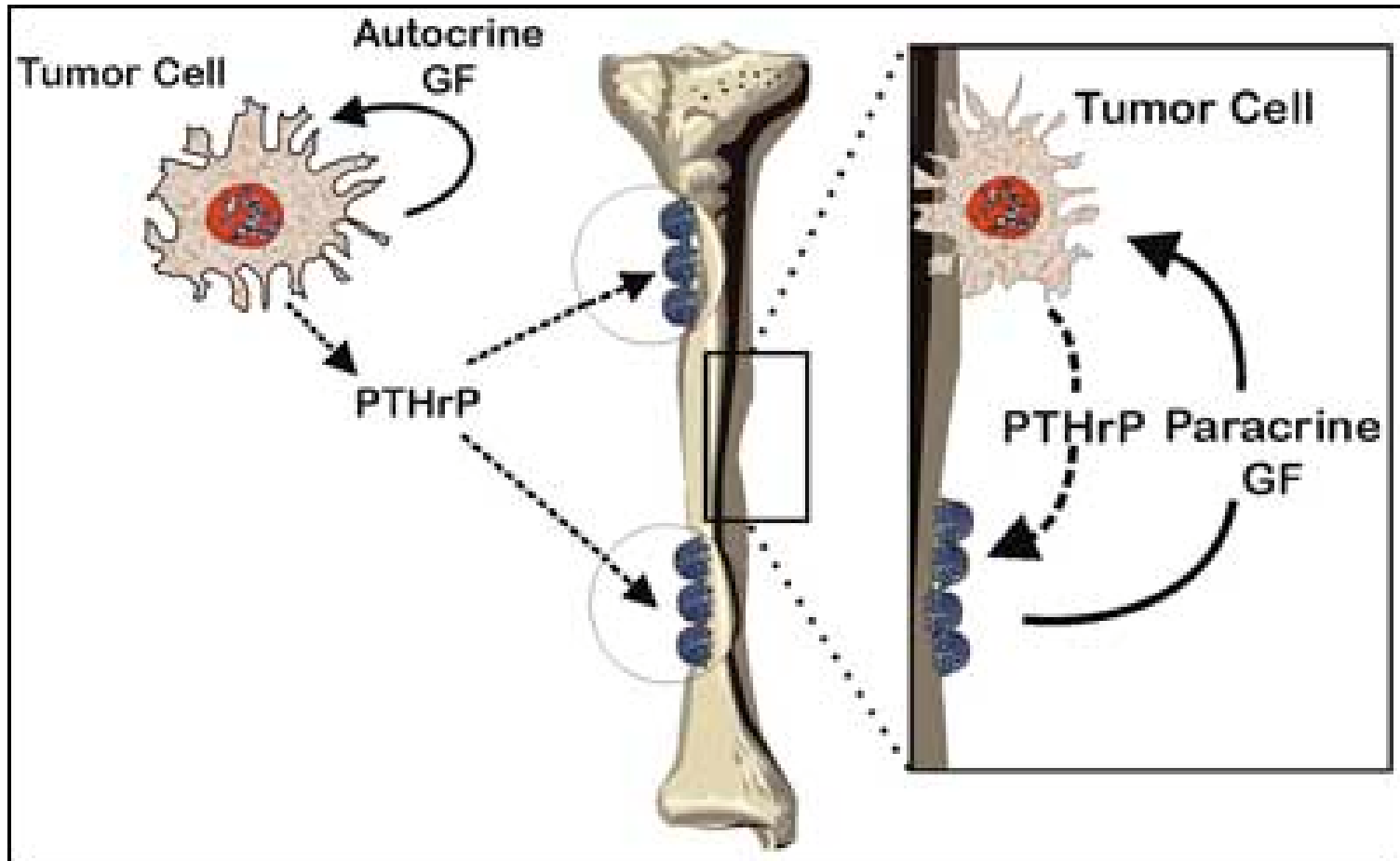
Blomstrand



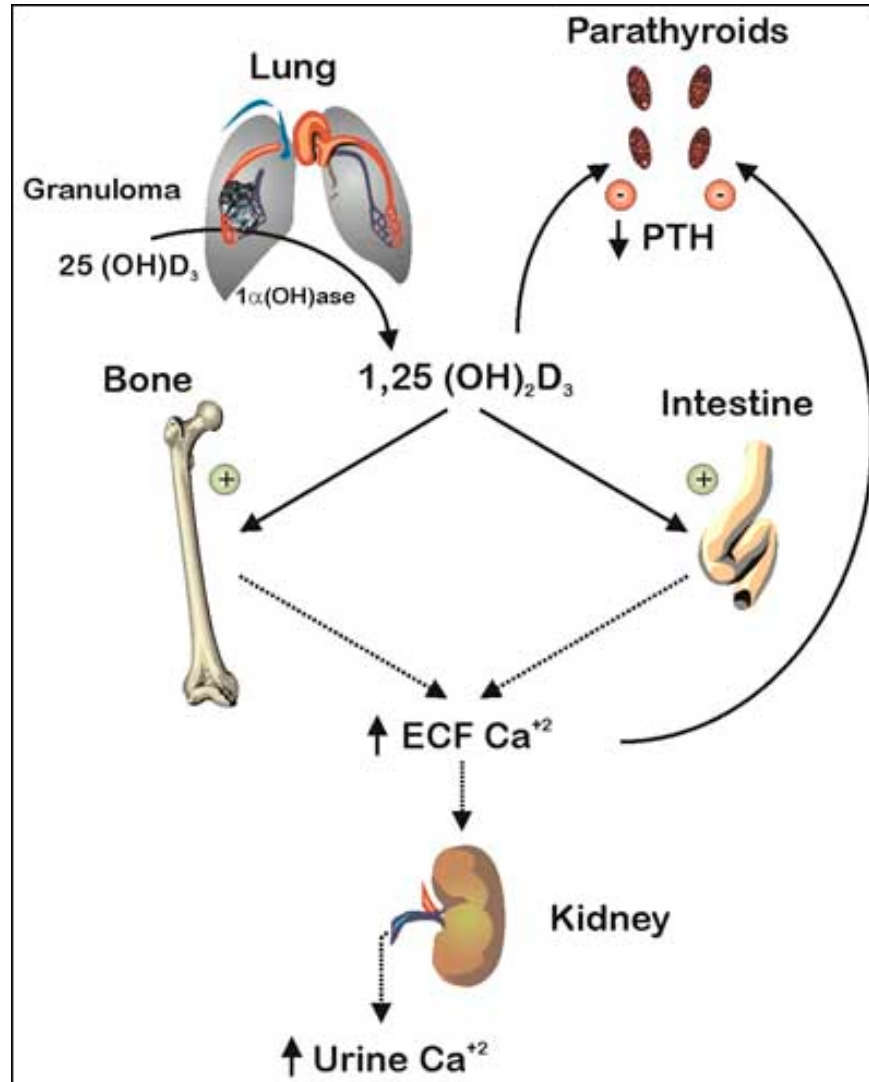
Homeostasis mineral en hiperparatiroidismo.



Factores de crecimiento (GF) regulan la producción de PTHrP en tumores. Las células tumorales distantes del hueso estimuladas autocrinamente por GF y aumentar la producción de PTHrP. PTHrP llega al hueso por circulación y estimula resorción. Inserto: actividad paracrina.



Desorden en la homeostasis del calcio en enfermedad granulomatosa. Producción extrarenal de $1\alpha(\text{OH})\text{D}_3$ por un granuloma aumenta la conversión de $25(\text{OH})\text{D}_3$ a $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$.



Manifestaciones de Hipercalcemia

	Aguda	Crónica
Gastrointestinal	Anorexia, nausea, vómito	Dispepsia, constipación, pancreatitis
Renal	Poliuria, polidipsia	Nefrolitiasis, nefrocalcinosis
Neuromuscular	Depresión, confusión, estupor, coma	debilidad
Cardíaco	Bradicardia	Hipertensión

Manejo de la hipercalcemia aguda

- **Hidratación**

- * Salina (0.9%) infusión, 2 - 4 L por 24 horas

- **Inhibición de la reabsorción ósea**

- * Bifosfonato

- * Pamidronato (60 to 90 mg por 4 horas IV) o

- * Zoledronato (4 mg por 15 min IV)

- * Calcitonina

- * 4 IU/kg a 8 IU/kg 12h sc or IM x 1 a 2 días

- **Calciuresis**

- * Diurético de asa

- * Furosemida 10 a 20 mg IV cada 6 a 12 horas

- **Glucocorticoides (cuando se indique)**

- o Hidrocortisona 200 - 300 mg IV diarios por 3 a 5 días

- **Dialisis (en falla renal)**

CONCENTRACIONES DE CALCIO ANORMAL: POSIBILIDAD DE DIAGNOSTICO

CALCIO SERICO	FOSFATO SERICO	FOSFATASA ALCALINA	DIAGNOSTICO
Elevado	Elevado	Normal	Intoxicación con Vit D
Elevado	Disminuído	Normal o levemente	Hiperparatiroidismo
Elevado	Normal o Elevado	Elevado	Enfermedad metastásica
Disminuido	Elevado	Normal o Elevado	Falla renal (creatinina
Disminuido	Elevado	Normal	Hipoparatiroidismo
Disminuido	Disminuido	Elevado	Deficiencia de Vit D

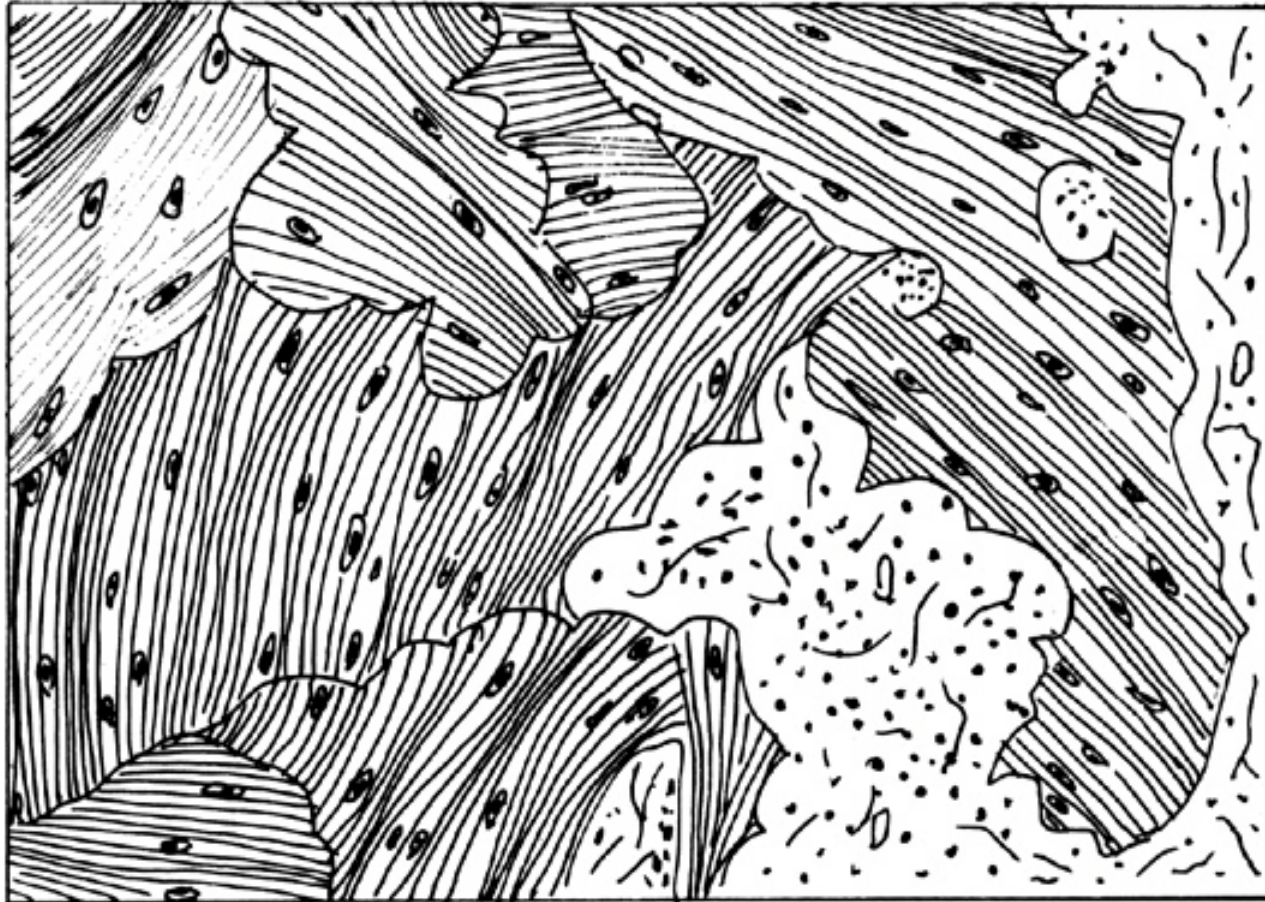


Figura 12.7 Enfermedad de Paget de los huesos. Tejido óseo con prominentes *líneas de cemento*

Enfermedad de Paget de los huesos

Es un cuadro de patogenia compleja que consiste básicamente en una remodelación esquelética focal acelerada.

Se presenta en mayores de 50 años y afecta principalmente cráneo, pelvis y fémur.

La remodelación alterada pasa por fases asincrónicas en los distintos huesos.

La fase inicial de reabsorción es relativamente rápida y puede haber fracturas; la inmovilización acelera la reabsorción.

El tejido óseo presenta abundantes osteoclastos grandes, trabéculas delgadas y vascularización exagerada.

Posibilidad de que se genere un sarcoma (osteosarcoma o fibrosarcoma), generalmente muy agresivo.

Tabla 2. Características clínicas en 15 pacientes con Enfermedad de Paget

- Motivo del diagnóstico		
• Dolor		13
• Elevación de fosfatasas alcalinas		2
- Síntomas previo al diagnóstico (meses)		38,8±44,5
- Extensión	Monostótica	8
	Polioestótica	7
- Distribución	Pelvis	8
	Columna	7
	Fémur	7
	Húmero	4
	Tibia	4
	Escápula	2
	Radio	1
	Costilla	1
	Clavícula	1

Tabla 3. Características de laboratorio

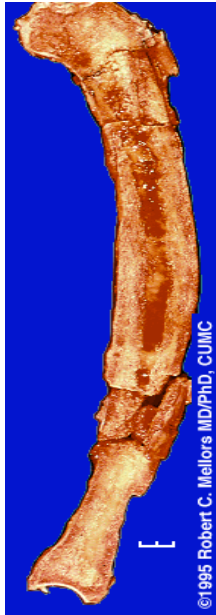
- Fosfatasas alcalinas		
• Elevación previo al diagnóstico (meses) (n=8)		76,6 ± 67,4
• Totales (nº de veces sobre valor normal) (n=14)		4,0 ± 3,7
• Isoenzimas óseas		
(nº de veces sobre valor normal) (n=6)		6,9 ± 8,6
- Hallazgos radiológicos	Lesión lítica	0
	Lesión esclerótica	15
	Deformación	5
	Artrosis	5



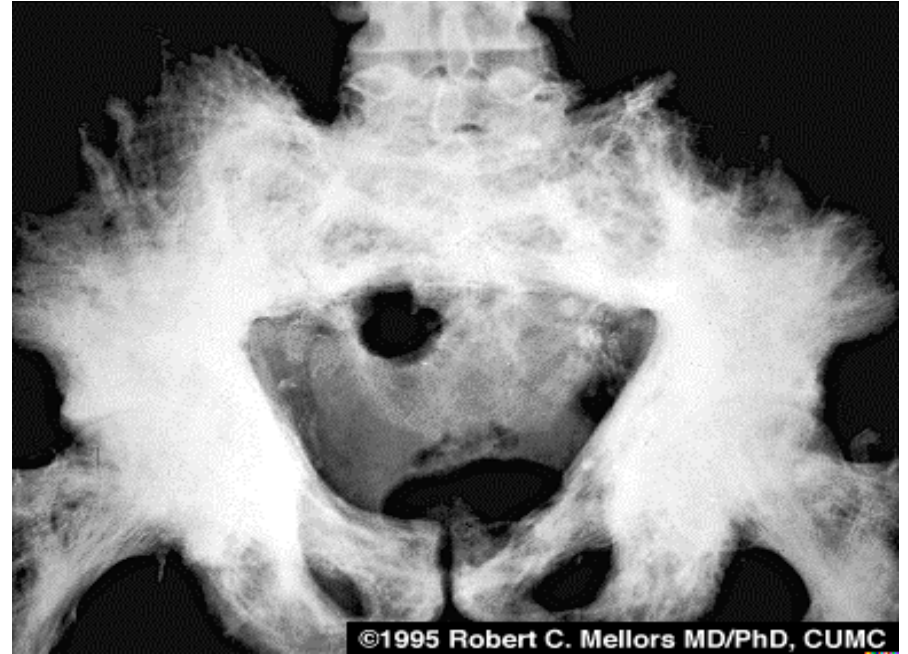


Tratamiento

El pamidronato se usa para tratar la enfermedad de Paget, la hipercalcemia (exceso de calcio en la sangre) asociada con la neoplasia maligna y las lesiones osteolíticas (disolución de los huesos) y las metástasis óseas. El pamidronato ayuda a prevenir el deterioro de los huesos. Este medicamento también puede ser prescrito para otros usos; pídale más información a su doctor o farmacéutico.



Enfermedad de Paget del femur



Pelvis en enfermedad Paget