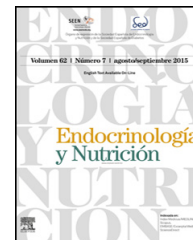




Endocrinología y Nutrición

www.elsevier.es/endo



CARTA CIENTÍFICA

Hipocalcemia grave y deterioro cognitivo en paciente con hipoparatiroidismo y esclerosis sistémica. A propósito de un caso



Cognitive impairment and severe hypocalcemia in a patient with hypoparathyroidism and systemic sclerosis. Report of a case

La esclerosis sistémica (ES) es una enfermedad autoinmune multisistémica del tejido conectivo que produce daño vascular y fibrosis. La incidencia de disfunción tiroidea en pacientes con ES es significativamente más alta que la de la población general¹, y se ha descrito fibrosis de la glándula tiroidea en hasta un 14% de pacientes en estudios autopsícos². Sin embargo, hasta el momento solo hay 2 casos reportados de hipoparatiroidismo (HP) en pacientes con ES^{3,4} y en ambos, el diagnóstico de las 2 enfermedades se realizó de forma simultánea. La autopsia del primero evidenció fibrosis de las 4 glándulas paratiroides³ y la tomografía computarizada (TC) cerebral realizada al segundo reveló calcificaciones bilaterales y simétricas de los ganglios de la base y el cerebelo⁴, entidad también conocida como enfermedad de Fahr (EF), cuya asociación con el HP fue descrita por primera vez por Eaton et al. en 1939⁵.

Presentamos el caso de un varón de 57 años diagnosticado hacía 17 años de HP y ES —con afectación cutánea, esofágica y pulmonar— para las cuales seguía tratamiento, que acudió a urgencias por un cuadro de parestesias, temblor, frialdad y calambres en las 4 extremidades, asociado a pérdida de memoria y alteraciones del comportamiento de un año de evolución. Entre sus antecedentes destacaban hipertensión arterial (HTA), enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), gastritis superficial, anemia macrocítica, tendinopatía calcificante y cataratas subcapsulares. Su tratamiento habitual consistía en metotrexato 5 mg: 1 comp/8 h (miércoles y jueves), prednisona 7,5 mg: 1 comp/día, Nifedipino retard 20 mg: 1 comp/día, acfol 1 comp/semanal, Ideos-20 vitamina D 1 comp/8 h, magnesio 1 comp/8 h. En la exploración física se objetivó además de temblor y frialdad, esclerodactilia y cianosis en las 4 extremidades acompañadas de bradipsiquia y ánimo depresivo. El

estudio analítico reveló: calcio total 6,6 mg/dl (8,4-10,2), calcio iónico 0,85 mmol/l (1,12-1,32), fosfato 5,6 mg/dl (2,7-4,5), magnesio 1,62 mg/dl (1,80-2,60), proteína C reactiva (PCR) 22,2 mg/l (0-5), PTH < 3 pg/ml (12-65), 25-OH vitamina D 51 ng/ml (30-100), TSH 2,02, T4 1,01 y en la TC craneal se observaron múltiples calcificaciones intracerebrales bilaterales y simétricas (fig. 1). Seis días tras el inicio del tratamiento con calcio (vía oral e intravenosa), magnesio y 25-OH vitamina D, se logró la normalización bioquímica y mejoría sintomática del paciente. Mediante estudio neurológico —que incluyó examen de líquido cefalorraquídeo— se diagnosticó una demencia córtico-subcortical de grado leve-moderado descartándose la presencia de enfermedad de Alzheimer, enfermedades desmielinizantes y tuberculosis. Como hallazgo incidental se detectaron 3 aneurismas, cerebrales. Tras el alta hospitalaria se detectó una hipotiroxinemia (TSH 2,60, T4 0,80) con ecografía cervical que mostró discreto aumento de tamaño tiroideo (18 mm diámetro AP) sin evidencia de lesiones focales y sin observarse glándulas paratiroides, iniciándose tratamiento con 50 µg de levotiroxina sódica al día. El estudio inmunológico descartó la presencia de anticuerpos antiperoxidasa (< 2,00 IU/ml), antitiroglobulina (< 2,00 IU/ml) y anti-glándula paratiroides (indetectables). Tanto el paciente como la familia afirmaban desconocer la importancia de una buena adherencia al tratamiento con calcio y 25-OH vitamina D, y referían intolerancia a los diversos preparados indicados con frecuentes incumplimientos terapéuticos.

La EF fue observada inicialmente por Delacour en 1850⁶. Suele deberse a trastornos en el metabolismo fosfocálcico, estando presente en hasta el 73-78% de los pacientes con HP idiopático⁷, pero también puede ser originada por otras causas metabólicas, infecciosas o genéticas (como diabetes mellitus, sida u osteopetrosis). En la actualidad, el término «síndrome de Fahr» se tiende a limitar a las formas congénitas de la enfermedad. La expresión diferencial de diversas moléculas osteogénicas en el núcleo caudado y sustancia gris cerebral parece explicar la ubicación preferencial de las calcificaciones intracerebrales en estas áreas⁸. Su aparición se correlaciona con la duración de la hipocalcemia y la presencia de calcificación del plexo coroideo, convulsiones y cataratas, y su progresión depende del cociente calcio/fósforo sérico durante el seguimiento⁹. En el paciente aquí descrito, junto con la presencia de cataratas subcapsulares, confluían una larga evolución del HP (17 años) y, probablemente, también de la hipocalcemia debido a su

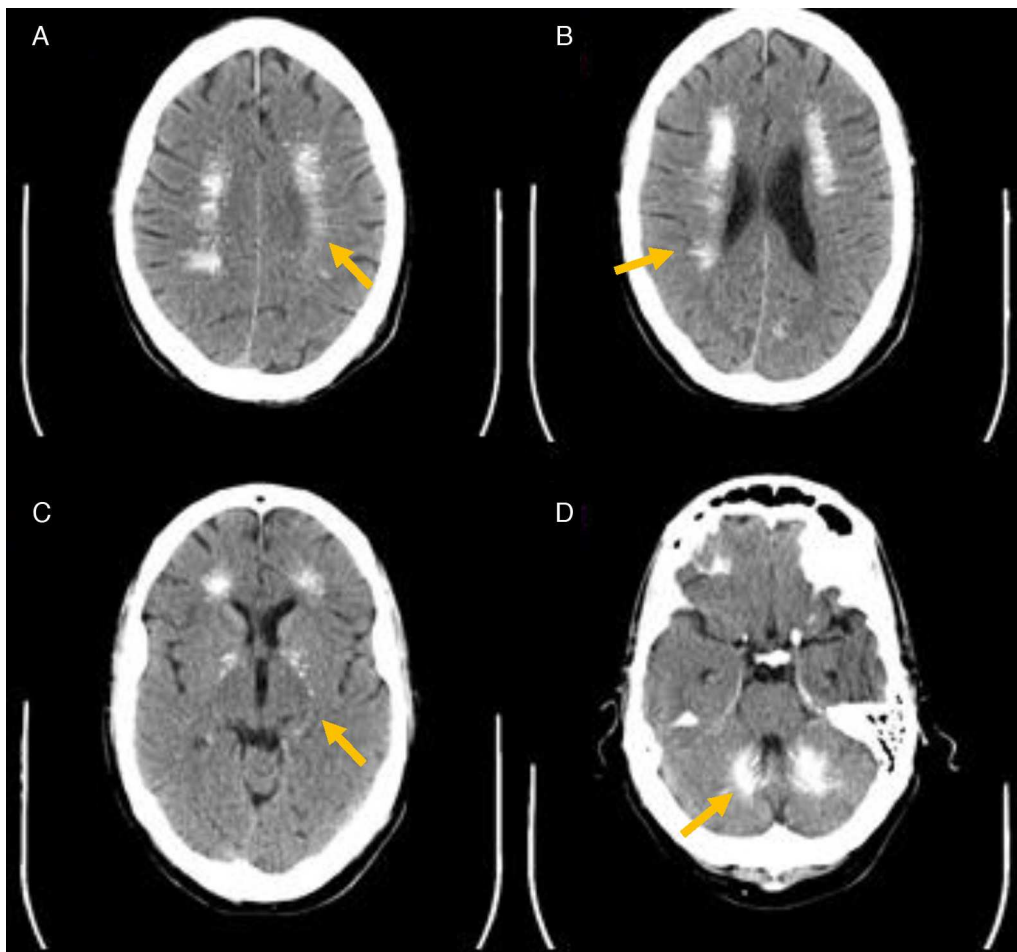


Figura 1 Tomografía computarizada craneal que muestra calcificaciones lineales en la sustancia blanca periventricular, coronas radiatas (A y B), centros semiovais (C) y hemisferios cerebelosos (D).

errática adherencia al tratamiento (con un bajo cociente calcio/fósforo).

La disfunción neuropsicológica, por su parte, está presente en hasta 1/3 de los pacientes con HP, y se ha correlacionado con la duración de los síntomas de hipocalcemia, los niveles de calcio sérico y el cociente calcio/fósforo sérico¹⁰. En pacientes de edad avanzada parece asociarse también con el volumen, número, y localización de las calcificaciones a través de su impacto en el flujo sanguíneo y transmisión sináptica. En nuestro caso, la EF debida al HP de larga evolución fue considerada la causa más probable de la disfunción cognitiva, así como la hipocalcemia crónica debida a falta de adherencia terapéutica. No obstante, el grado de demencia parecía ser más severo que el esperable para una EF clásica, y fue también llamativo el extenso grado de calcificación que presentaba el paciente, con un mayor número y volumen de calcificaciones intracerebrales que el descrito habitualmente en la EF, y que el detectado en el otro paciente previamente reportado con ES, HP y EF⁴. Es preciso recordar que la alteración neurocognitiva puede afectar a las actividades de la vida diaria, favoreciendo el incumplimiento en la toma del fármaco, como sospechamos había ocurrido en nuestro paciente.

La detección del HP a los 41 años de edad —en paralelo al diagnóstico de ES—, la ausencia de antecedentes

quirúrgicos o radioterápicos en el área cervical y los hallazgos en el estudio inmunológico, apuntan por exclusión hacia un posible origen infiltrativo del HP en este paciente. Dado que la ES puede producir fibrosis de las glándulas paratiroides e HP³, es probable que la prevalencia de alteraciones paratiroides subclínicas en paciente con ES sea más alta que la encontrada hasta el momento. Por tanto, sería aconsejable aumentar el índice de sospecha y realizar un estudio periódico del metabolismo fosfocálcico en los pacientes con ES, sobre todo en aquellos con deterioro cognitivo, alteraciones en el comportamiento o calcificaciones cerebrales. Una vez diagnosticado el HP es imprescindible informar al paciente y su familia acerca de la importancia de un buen cumplimiento terapéutico y de los riesgos potenciales de una incorrecta toma de la medicación, teniendo en cuenta que estos incumplimientos pueden ser a la vez causa y consecuencia del deterioro cognitivo asociado al HP¹⁰, ya que favorecen la aparición y progresión de la EF a través del mantenimiento de la hipocalcemia y de un bajo cociente calcio/fósforo a largo plazo⁹.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

1. Antonelli A, Fallahi P, Ferrari SM, Mancusi C, Giuggioli D, Colaci M, et al. Incidence of thyroid disorders in systemic sclerosis: Results from a longitudinal follow-up. *J Clin Endocrinol Metab.* 2013;98:E1198-202.
2. Gordon MB, Klein I, Dekker A, Rodnan GP, Medsger TA Jr. Thyroid disease in progressive systemic sclerosis: Increased frequency of glandular fibrosis and hypothyroidism. *Ann Intern Med.* 1981;95:431-5.
3. Sentochnik DE, Hoffman GS. Hypoparathyroidism due to progressive systemic sclerosis. *J Rheumatol.* 1998;15:711-3.
4. Dutta D, Das RN, Ghosh S, Mukhopadhyay S, Chowdhury S. Idiopathic hypoparathyroidism and systemic sclerosis: An association likely missed. *Indian J Endocrinol Metab.* 2012;16 Suppl 2:S396-8.
5. Eaton LM, Camp JD, Love JG. Symmetric cerebral calcification, particularly of the basal ganglia, demonstrable roentgenographically; calcification of the finer cerebral blood vessels. *Arch Neurol Psychiatry.* 1939;41:921-42.
6. Delacour A. Ossification des capillaires du cerveau. *Ann Med Psychol (Paris).* 1850;2:458-61.
7. Bonelli RM, Cummings JL. Frontal-subcortical dementias. *The Neurologist.* 2008;14:100-7.
8. Goswami R, Millo T, Mishra S, Das M, Kapoor M, Tomar N, et al. Expression of osteogenic molecules in the caudate nucleus and gray matter and their potential relevance for Basal Ganglia calcification in hypoparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab.* 2014;99:1741-8.
9. Goswami R, Sharma R, Sreenivas V, Gupta N, Ganapathy A, Das S. Prevalence and progression of basal ganglia calcification and its pathogenic mechanism in patients with idiopathic hypoparathyroidism. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2012;77:200-6.
10. Aggarwal S, Kailash S, Sagar R, Tripathi M, Sreenivas V, Sharma R, et al. Neuropsychological dysfunction in idiopathic hypoparathyroidism and its relationship with intracranial calcification and serum total calcium. *Eur J Endocrinol.* 2013;168:895-903.

Óscar Moreno^{a,*}, Paola Tatiana García^b, Darío Sánchez^b, Teresa Sancho^b y Beatriz Lecumberri^a

^a Servicio de Endocrinología y Nutrición, Hospital Universitario la Paz, Madrid, España

^b Servicio de Medicina Interna, Hospital Universitario la Paz, Madrid, España

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: oscar.mordom@gmail.com (Ó. Moreno).

<http://dx.doi.org/10.1016/j.endonu.2015.04.003>

Valores de referencia y cribado universal de la función tiroidea en el primer trimestre de la población de mujeres gestantes del área de Toledo



Reference values and universal screening of thyroid function in the first trimester of the population of pregnant women in Toledo (Spain)

Como consecuencia de los cambios fisiológicos originados durante la gestación, los valores de referencia de las hormonas tiroideas en mujeres embarazadas son diferentes a los de la población general¹. Tanto la Sociedad Española de Endocrinología y Nutrición (SEEN)², como las Sociedades Científicas americanas y europeas^{3,4}, recomiendan que las hormonas tiroideas durante la gestación se evalúen frente a valores de referencia para cada trimestre y población, con las técnicas de laboratorio propias. El objetivo de este trabajo fue establecer los valores de referencia durante el primer trimestre del embarazo para las hormonas TSH, T4 libre y T3 libre, la prevalencia de enfermedad tiroidea autoinmune y el grado de implantación del cribado universal de disfunción tiroidea, en el momento actual, de nuestra área de salud. Además, constituye el único estudio de los publicados hasta la fecha que establece 2 rangos de referencia dentro del primer trimestre gestacional (< 11 semanas y de 11-13 semanas).

Se realizó un estudio prospectivo, incluyendo todas las gestantes que acudieron al servicio de análisis clínicos de nuestro Complejo Hospitalario para realizar cribado prena-

tal de aneuploidias (semanas 11 a 13), durante el periodo junio-julio de 2014. Junto a la muestra para la detección de cromosomopatías fetales se obtuvo otra muestra de sangre para determinación de TSH, T4 libre, T3 libre, anticuerpos anti-peroxidasa tiroidea y anticuerpos anti-tiroglobulina. Todos los parámetros analíticos se determinaron con un inmunoanálisis quimioluminiscente de micropartículas de 2 pasos, con protocolos Chemiflex®, en un analizador Architect® i2000sr de Abbott-Diagnostics (EE. UU.). Se calculó para cada variable el intervalo de confianza de los percentiles 2,5 y 97,5, que corresponden a los límites inferior y superior de los valores de referencia, siguiendo las recomendaciones de la *International Federation of Clinical Chemistry*⁵.

El tamaño muestral comprendió 454 gestantes, que suponen un 12% de los 3.516 partos ocurridos en nuestra área sanitaria en 2014. Para el cálculo de los valores de referencia se excluyeron 119 mujeres (26,2%): 74 (16,3%) presentaban autoinmunidad tiroidea positiva, 33 tenían antecedentes personales de enfermedad tiroidea (7,3%), 4 una diabetes previa (0,9%) y 5 una gestación gemelar (1,1%). Por último, fueron excluidas 3 gestantes por falta de algún dato analítico.

El grupo final sobre el que se calcularon los valores de referencia y que consideraremos como población gestante sana fue de 335 mujeres. De este grupo 261 (77,9%) presentaron estudio analítico previo, que contenía, al menos, la determinación de TSH en la primera parte del primer trimestre (antes de la semana 11). En la [tabla 1](#) se presentan los valores de referencia obtenidos para hormonas tiroideas y TSH antes de la semana 11 (mediana semana 9), y entre las semanas 11-13 (mediana semana 12). Los resultados obtenidos a lo largo del primer trimestre fueron estadísticamente diferentes a los valores de referencia de la población