

Tratamiento definitivo del hipoparatiroidismo persistente: alotrasplante de paratiroides

Nuria M. Torregrosa^a, José Manuel Rodríguez^a, Santiago Llorente^b, María D. Balsalobre^a, Antonio Ríos^a, María Majado^c, Luisa Gimeno^b y Pascual Parrilla^a

^aServicio de Cirugía General I. Hospital Universitario Virgen de la Arrixaca. El Palmar. Murcia. ^bServicio de Nefrología. Hospital Universitario Virgen de la Arrixaca. El Palmar. Murcia. ^cSección de Hematología. Hospital Universitario Virgen de la Arrixaca. El Palmar. Murcia. España.

Resumen

La hipocalcemia posquirúrgica normalmente es una complicación transitoria de la cirugía del tiroides y paratiroides que se suele resolver en no demasiado tiempo; si el problema se hace persistente la solución es más delicada. El tratamiento de elección sería el trasplante de paratiroides, pero la necesidad de inmunosupresión y sus efectos secundarios hacen discutible su indicación. Se presenta un caso de trasplante de tejido paratiroideo de un paciente con hiperparatiroidismo secundario a otro con trasplante renal e hipocalcemia grave resistente a tratamiento médico. El injerto es funcional después de 2 años.

Palabras clave: *Alotrasplante paratiroideo. Hipocalcemia persistente.*

DEFINITIVE TREATMENT OF PERSISTENT HYPERPARATHYROIDISM: PARATHYROID ALLOTRANS-PLANTATION

Postsurgical hypocalcemia is usually a transitory complication of thyroid and parathyroid surgery and is usually resolved in a short period. However, if hypocalcemia persists, the solution is delicate. The treatment of choice is parathyroid transplantation but its indications are controversial because of the need for immunosuppression and its secondary effects. The case reported herein describes transplantation of parathyroid tissue from one patient with secondary hyperparathyroidism to a renal transplant recipient with severe hypocalcemia refractory to medical treatment. The graft remains functional after two years.

Key words: *Parathyroid allotransplantation. Persistent hypocalcemia.*

Introducción

Una de las complicaciones más frecuentes de la cirugía cervical (tiroidea o paratiroidea) es el hipoparatiroidismo. Aunque éste habitualmente es transitorio, en ocasiones se hace persistente, dando lugar a complejos trastornos del metabolismo difíciles de tratar médicamente. El tratamiento ideal y definitivo del hipoparatiroidismo sería el trasplante de tejido paratiroideo. El principal problema de esta opción terapéutica es el rechazo del injerto. Para evitarlo se podría recurrir a la inmunosupresión, asumiendo los problemas que se derivan de ella o, como

se ha descrito recientemente, al cultivo y la encapsulación del tejido que se va a trasplantar.

A continuación se presenta el caso de un paciente trasplantado renal con hipoparatiroidismo posquirúrgico definitivo al que se realizó con éxito un alotrasplante paratiroideo de donante vivo.

Caso clínico

Receptor

Varón de 38 años con insuficiencia renal crónica en hemodiálisis desde los 16 años, intervenido por hiperparatiroidismo secundario en 1997 mediante paratiroidectomía subtotal, tras la que el paciente quedó normocalcémico. En noviembre de 1999 se le realiza trasplante renal, por lo que se inicia tratamiento con corticoides (10 mg/2 días), azatioprina (100 mg/día) y ciclosporina (500 mg/día). Dos semanas después del implante renal se detecta hipocalcemia de 7,6 mg/dl (normal: 8,1-9,8) en control analítico. Posteriormente, a pesar del tratamiento complementario con carbonato cálcico e incluso con vitamina D, el paciente sigue presentando en sucesivos controles valores de calcio entre 6,5 y 8,4 g/dl y de PTH intacta (PTHi) por debajo de 10 pg/ml (valores normales [VN]: 9-65). Con esta evolución se diagnosticó de hipoparatiroidismo persistente de difícil control.

Correspondencia: Dr. J.M. Rodríguez González.
Servicio de Cirugía General y Aparato Digestivo I. Hospital Universitario Virgen de la Arrixaca.
Ctra. El Palmar. 30120 Murcia. España.
Correo electrónico: jmrodri@um.es

Manuscrito recibido el 28-7-2003 y aceptado el 27-11-2003.

Donante

Varón de 40 años intervenido de úlcera péptica en 1981, hipertenso y con insuficiencia renal crónica en hemodiálisis desde 1998. Diagnosticado de hiperparatiroidismo secundario grave con valores de PTHi en torno a 600-700 pg/ml, calcemia de 8,7 g/dl y fosforemia de 6,1 (VN: 2,7-4,5). Clínicamente el paciente presenta dolores óseos y dispepsia intensa. Dada la clínica ósea grave y la hiperfosforemia, se decide tratamiento quirúrgico del hiperparatiroidismo.

Alotrasplante paratiroideo

Ante la persistencia de hipoparatiroidismo en el primer paciente, y ya que recibía tratamiento inmunosupresor por el trasplante renal, se pensó en la posibilidad de realizar un implante paratiroideo. Se comprobó la compatibilidad del grupo sanguíneo (0) y se determinó la histocompatibilidad que fue HLA A3, A28/B35, B60/DR4, DR11 para el donante y HLA A3, A19/B5, B35/CW4/DR4 para el receptor.

Tras realizar la paratiroidectomía subtotal en el donante, se realizó el alotrasplante de tejido paratiroideo en 20 porciones de 1 mm en el antebrazo izquierdo del receptor, bajo anestesia local. Previamente se aumentó la dosis de metilprednisolona a 250 mg/12 h para inducir la inmunosupresión.

Los valores de calcio y PTHi fueron aumentando de forma progresiva, aunque durante 3 meses requirió suplementos de carbonato cálcico y vitamina D. Tras esta fase, las cifras de PTHi sistémicas ascendieron a 28 pg/ml a los 6 meses, y a 34 pg/ml al año, manteniéndose en estos valores tras año y medio del implante. Además, durante este período, se aplicó el test de Casanova¹ (extracción de muestras de sangre en ambos brazos, colocando en el del implante un manguito de presión) para comprobar la funcionalidad del injerto.

Discusión

La hipocalcemia posquirúrgica es una complicación relativamente poco frecuente en cirujanos expertos. De forma persistente se presenta en torno al 0,1-2% de pacientes tras una tiroidectomía subtotal y entre el 0,1-16,6% después de una tiroidectomía total². El hipoparatiroidismo permanente provoca alteraciones óseas, neurológicas, musculares, digestivas, etc., muchas veces difíciles de solucionar médicamente.

En este contexto se pensó que una solución definitiva podría ser el trasplante de paratiroides. Este procedimiento, técnicamente fácil, tiene el inconveniente de la supervivencia del injerto a largo plazo. Por una parte, para evitar el rechazo se puede recurrir, como en el resto de los trasplantes, a la inmunosupresión, pero los efectos secundarios de esta medicación podrían equipararse en gravedad a la clínica del paciente hipoparatiroideo. Para solventar este obstáculo se han realizado diversos programas de investigación *in vitro* y con modelos animales encaminados al estudio de las propiedades inmunológicas del tejido trasplantado, métodos de cultivo de tejido paratiroideo, técnicas de reducción de los antígenos de histocompatibilidad de la clase I y II e inmunomodulación de los trasplantes³⁻⁵.

De este modo, se dejó a un lado el tratamiento inmunosupresor y se comenzó a pensar en la forma de proteger del huésped el tejido implantado, de forma que se ideó una membrana que lo "aislara". Las primeras experiencias en este campo se iniciaron en 1980, realizando una cápsula semipermeable con alginato (microencapsulación)⁶. Avanzando en el experimento con modelos animales se objetivó la potencial carcinogénesis de este al-

ginato, por lo que se trabajó en la manera de conseguir un alginato más puro, amitogénico, con el que consiguieron muy buenos resultados en xenotrasplantes de humano a ratas⁷. Siguiendo esta línea sin inmunosupresión, se dio un paso más con la realización del alotrasplante en humanos. En este sentido se han descrito 2 casos con buena respuesta inicial, aunque se desconoce la evolución a largo plazo⁸.

Otra posibilidad sería instaurar dosis bajas de inmunosupresión mantenidas en el tiempo o un ciclo corto de unos días, para evitar el rechazo y mejorar la supervivencia del injerto⁹. Esto podría ser asumible, ya que no supondría un alto riesgo de desarrollar las complicaciones que puede desencadenar la inmunosupresión.

Por otra parte, se han publicado algunos casos similares al nuestro, de hipoparatiroidismo persistente en pacientes con tratamiento inmunosupresor previo, en los que la posibilidad de realizar el alotrasplante es más fácil¹⁰⁻¹². De los 4 casos publicados, uno se rechazó a los 30 meses¹³, y sólo de uno se dispone de un seguimiento de más de 10 años con buena función del injerto.

Por tanto, el hipoparatiroidismo posquirúrgico no sólo se puede paliar farmacológicamente sino que, en casos seleccionados, con difícil control de la enfermedad, y en pacientes que ya reciben terapia inmunosupresora, el alotrasplante podría ser la solución definitiva de la enfermedad.

Bibliografía

1. Casanova D, Sarfati E, De Francisco A, Amado JA, Arias M, Dubost C. Secondary hyperparathyroidism: diagnosis of site of recurrence. *World J Surg* 1991;15:546-9 [discussion 549-50].
2. Demeester-Mirkine N, Hooghe L, Van Geertruyden J, De Maertelaer J. Hypocalcemia after thyroidectomy. *Arch Surg* 1992;127:854-9.
3. Sollinger HW, Mack E, Cook K, Belzer FO. Allotransplantation of human parathyroid tissue without immunosuppression. *Transplantation* 1983;36:599-603.
4. Toloczko T, Wozniwicz B, Sawicki A, Górski A. Allotransplantation of cultured human parathyroid cells: present status and perspectives. *Transplant Proc* 1997;29:998-1000.
5. Timm S, Otto C, Hamelmann W, Gassel AM, Timmermann W, Ulrichs K, Thiede A. Rat parathyroid allotransplantation: influence of MHC antigen expression on graft survival. *Microsurgery* 2001;21:221-2.
6. Lim F, Sun AM. Microencapsulated islets as bioartificial endocrine pancreas. *Science* 1980;210:908.
7. Hasse C, Bohrer T, Barth P, Stinner B, Cohen R, Cramer H, et al. Parathyroid xenotransplantation without immunosuppression in experimental hypoparathyroidism: long-term in vivo function following microencapsulation with a clinically suitable alginate. *World J.Surg* 2000;24:1361-6.
8. Hasse C, Klock G, Schlosser A, Zimmermann U, Rothmund M. Parathyroid allotransplantation without immunosuppression. *Lancet* 1997;350:1296-7.
9. Zeng Q. Allotransplantation of parathyroid glands to treat intractable hypoparathyroidism. *Surgery* 1986;99:131-2.
10. Alfrey EJ, Perloff LJ, Asplund MW, Dafoe DC, Grossman RA, Bromberg JS, et al. Normocalcemia thirteen years after successful parathyroid allografting in a recipient of a renal transplant. *Surgery* 1992;111:234-6.
11. Groth CG, Hammond WS, Iwatsuki S, Popovitz M, Cascardo S, Halgrimson CG, et al. Survival of a homologous parathyroid implant in an immunosuppressed patient. *Lancet* 1973;1:1082-5.
12. Duarte B, Mozes MF, Aronson I, Pollak R, Jonasson O. Parathyroid allotransplantation in the treatment of complicated idiopathic primary hypoparathyroidism. *Surgery* 1985;98:1072-6.
13. Ross AJ, Dale JK, Gunnels JC, Wells SA Jr. Parathyroid transplantation: fate of a long-term allograft in man. *Surgery* 1979;85:382-4.