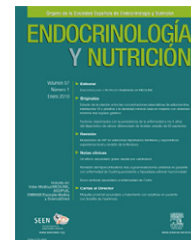




ENDOCRINOLOGÍA Y NUTRICIÓN

www.elsevier.es/endo



CARTAS CIENTÍFICAS

Calcinosis estriado-pálido-dentada como causa de extrapiramidalismo en una paciente con hipoparatiroidismo primario

Extrapyramidal symptoms due to calcinosis cerebri in a patient with unknown primary hypoparathyroidism

Con una prevalencia de hasta un 0,6% en la población general, las calcificaciones cerebrales son un hallazgo frecuente en las pruebas de neuroimagen, especialmente en la tomografía axial computarizada (TAC). Este porcentaje aumenta en los estudios autópsicos, evidenciándose microcalcificaciones en el globo pálido y núcleo dentado hasta en el 70% de los casos, puesto que la prevalencia aumenta con la edad¹.

Estas calcificaciones se consideran patológicas cuando son extensas, bilaterales o aparecen en individuos menores de 40 años. Cuando afectan de forma simultánea al núcleo pálido, putamen, núcleo dentado del cerebelo y sustancia blanca hemisférica (calcinosis estriado-pálido-dentada) se conoce como síndrome de Fahr².

La etiología más frecuente del síndrome de Fahr es, junto con la idiopática y las infecciones congénitas (toxoplasmosis), las alteraciones del metabolismo del calcio, principalmente el hipoparatiroidismo primario autoinmune o asociado a un síndrome poliglandular, el hipoparatiroidismo postquirúrgico o el pseudohipoparatiroidismo, siendo responsables de hasta el 80% de los casos de calcificaciones de los ganglios basales¹⁻³. No obstante, es una entidad poco frecuente.

Aunque fueron Delacour en 1850 y Virchow cinco años más tarde los primeros en describir histológicamente las calcificaciones bilaterales de los ganglios basales, no fue hasta 1939 cuando Eaton lo relacionó con el hipoparatiroidismo crónico³⁻⁵.

El mecanismo por el cual se produce el depósito de calcio en esas áreas no está del todo claro. Se han sugerido diversas hipótesis, tales como una alteración crónica de las concentraciones intra y extracelulares de calcio y fosfato en las estructuras neurogliales, alteraciones de la barrera hematoencefálica o una disminución del flujo sanguíneo en los ganglios basales^{2,3,6}.

En cuanto a las consecuencias clínicas, también se desconoce el motivo por el cual algunos individuos permanecen asintomáticos y otros desarrollan tres tipos de

síntomas: crisis convulsivas o mioclonias, sintomatología extrapiramidal de tipo coreoatetósico o parkinsonismo y trastornos neuropsiquiátricos^{2,3,7}.

Presentamos el caso de una mujer de 57 años, que ingresó en Neurología por sensación de agarrotamiento en extremidades inferiores y alteración de la marcha progresiva de unos 6 meses de evolución. Como antecedentes personales destacaba una dislipemia en tratamiento dietético y un síndrome depresivo de 6 años de evolución en tratamiento con antidepresivos y ansiolíticos. La paciente no refería antecedentes familiares de interés. Refería dolor y sensación de agarrotamiento en región gemelar desde hacía unos 6 meses, junto a dificultad para la deambulación. No había presentado caídas, aunque existía inestabilidad en la postura y la marcha. Relataba un empeoramiento progresivo de la sintomatología hasta precisar ayuda para realizar las tareas domésticas dos meses previos al ingreso. La auscultación cardiopulmonar no presentaba alteraciones significativas y el abdomen era anodino. En cuanto a la exploración neurológica destacaba: marcha a pasos muy acortados y arrastrados con dificultad importante en giros. Rigidez axial en rueda dentada. Ausencia de temblor. Movimientos involuntarios en manos estereotipados, continuos. No se objetivaron alteraciones de las funciones superiores. Los reflejos osteotendinosos aquileo y rotuliano estaban abolidos. El electromiograma se informó como presencia de actividad muscular espontánea de forma continua en extremidades inferiores. Se realizó una TAC craneal que objetivó un sistema ventricular de tamaño y morfología dentro de los límites normales y múltiples calcificaciones parenquimatosas intraaxiales afectando de forma bilateral y simétrica a núcleos dentados, ganglios basales y centros semioviales (figs. 1a y b).

La alteración de la marcha se atribuyó a las múltiples calcificaciones en ganglios basales. Se solicitó analítica basal que evidenció: hemograma, perfiles hepático y renal dentro de la normalidad, sodio 140 mEq/l (N: 133-145); potasio 3,5 mEq/l (N: 3,5-5); calcio 3,8 mg/dl (N: 8,4-10,5); calcio iónico 0,55 mmol/L (N: 1-1,25); fosfato 6,8 mg/dl (N: 2,5-4,5); magnesio: 0,9 mg/dl (N: 1,7-2,2); CK 693 U/L (N: 20-135); albúmina 4,2 g/dl (N: 4,2-6). Ante las alteraciones electrolíticas se consultó con el servicio de Endocrinología, iniciándose reposición endovenosa de calcio y magnesio. Asimismo se solicitaron las siguientes determinaciones: 25(OH) vitamina D 23 ng/ml (N: 20-54); 1,25(OH) vitamina D 34 pg/ml (N: 16-56); parathormona intacta (PTH) 6,3 pg/ml (N: 11,1-79,5); calcio en orina de 24 horas 81,4 mg/24 h

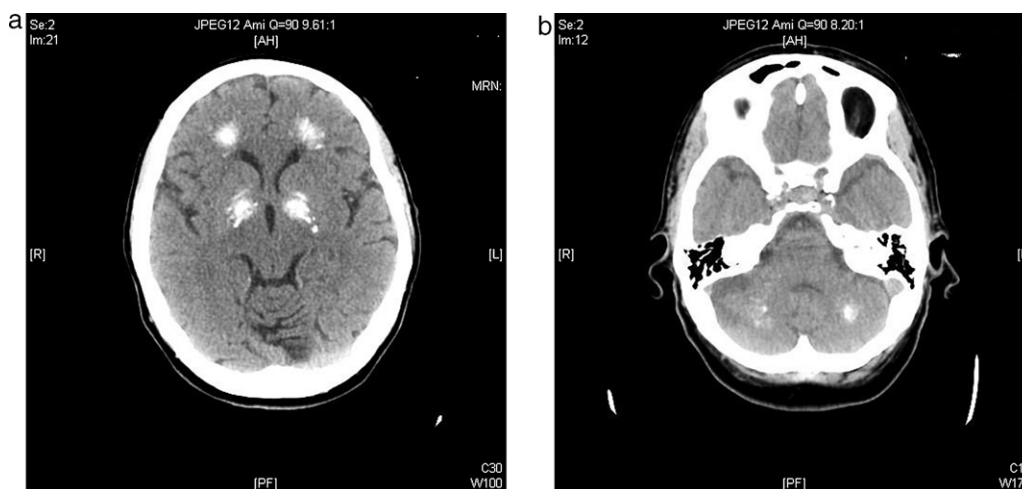


Figura 1 Sistema ventricular de tamaño y morfología dentro de los límites normales y múltiples calcificaciones parenquimatosas intraaxiales afectando de forma bilateral y simétrica a núcleos dentados, ganglios basales y centros semiovais.

(N: 100-300) (tabla 1). Los signos de Chvostek y Trousseau eran positivos. No se evidenciaron otros signos de hipocalcemia tales como catarata subcapsular, alargamiento del intervalo QT en el electrocardiograma o *pseudotumor cerebri*. Con el diagnóstico de hipoparatiroidismo primario se solicitaron anticuerpos anti-tejido paratiroideo y anticuerpos anti-CASR (*calcium sensing receptor*) que fueron negativos. El estudio para Corea de Huntington, así como las serologías víricas fueron negativos. También se descartaron otras endocrinopatías, la enfermedad de Wilson, la hemocromatosis, así como la infiltración tumoral de la glándula. Tras la corrección progresiva del calcio, magnesio y fosfato se evidenció una mejoría clínica en cuanto a la

disminución de las mioclonías y la negativización de los signos de Chvostek y Trousseau. Asimismo se normalizaron el electromiograma y la creatinina. Sin embargo, no se evidenció ninguna mejoría en la marcha. Pese a corregir la hipomagnesemia, los niveles de PTH se mantuvieron bajos descartándose ésta como causa de hipoparatiroidismo. La paciente fue dada de alta con levodopa y suplementación de calcio (lactogluconato cálcico 1.000 mg/8 horas), lactato magnésico (500 mg/24 horas) y calcitriol (0,5 mcg/día), así como su tratamiento habitual. Seis meses después la paciente tenía un ionograma dentro de la normalidad y volvía a ser independiente para las actividades cotidianas, aunque persistía el trastorno de la marcha de tipo parkinso-

Tabla 1 Evolución de los parámetros analíticos

| | Inicio de reposición electrolítica endovenosa | Evolución | | Inicio de suplementación oral y final endovenosa | Actualmente |
|--|---|----------------|----------------|--|-------------|
| Calcio plasma (N: 8,4-10,5 mg/dl) | 3,8 | 5,8 | 7,6 | 8,7 | 9,6 |
| Calcio orina 24 h (N: 100-300 mg/24 h) | 81,4 | No determinado | 310,7 | 246,75 | 210 |
| Calcio iónico (N: 1-1,25 mmol/l) | 0,55 | 0,75 | 1 | 1,11 | 1,11 |
| Magnesio plasma (N: 1,7-2,2 mg/dl) | 0,9 | 1,9 | 1,7 | 1,8 | 2 |
| Magnesio orina (mg/dl) | < 1,2 | No determinado | No determinado | 2,6 | 3,9 |
| Fosfato plasma (N: 2,5-4,5 mg/dl) | 6,8 | 6,5 | 5,1 | 4,5 | 4 |
| Parathormona intacta (N: 11-79,5 pg/ml) | 6,3 | No determinado | No determinado | 4,9 | 4,2 |
| 25-OH vitamina D (N: 20-54 ng/ml) | 23 | No determinado | No determinado | 24 | 36 |
| 1,25-OH vitamina D (N: 16-56 pg/ml) | 34 | No determinado | No determinado | 30 | 32 |
| Creatinina plasma (N: 0,8-1,3 mg/dl) | 1 | 0,85 | 0,9 | 1,1 | 0,93 |

La albúmina sérica fue normal en todo momento.

niano pese al tratamiento. Un año más tarde, la paciente reingresó por presentar empeoramiento progresivo de la marcha con caídas frecuentes pese a tener unos niveles de calcio y magnesio dentro de los límites de la normalidad y haber modificado repetidamente el tratamiento específico para el trastorno parkinsoniano. También relataba una alteración de la memoria, que se orientó como un deterioro cognitivo incipiente.

Las repercusiones clínicas de las calcificaciones en los ganglios basales son de tres tipos: crisis convulsivas o mioclonías, síntomas extrapiramidales o trastornos neuropsiquiátricos.

Las crisis convulsivas son secundarias a la hipocalcemia y se caracterizan por tener una escasa respuesta a los anticonvulsivantes y remiten al normalizarse los niveles de calcio plasmático. Lo mismo ocurre con las mioclonías, tal y como ocurrió con nuestra paciente. Ello sugiere que la causa de dichas mioclonías es la hipocalcemia aguda.

Los trastornos del movimiento aparecen en un 20-30% de los casos, pudiendo ser de tipo coreoatetósico o parkinsoniano. Curiosamente, corresponden a mecanismos opuestos, el primero por déficit de dopamina y el segundo por exceso de este neurotransmisor. El parkinsonismo se caracteriza por ser resistente al tratamiento habitual con levodopa y en casos precoces ocasionalmente pueden responder al tratamiento con calcio^{1,2}.

Asimismo, pueden existir alteraciones en la esfera neuropsiquiátrica. Entre éstas se han reportado síntomas muy diversos que pueden ir desde la depresión hasta la psicosis. Su evolución suele ir paralela a la correcta sustitución de iones, mejorando con la normalización mantenida de la calcemia. De todos estos cuadros, el que difícilmente responde a la normalización del metabolismo fosfocálcico es la demencia.

No sabemos hasta qué punto pudo influir la larvada evolución del trastorno fosfocálcico en su síndrome depresivo. No obstante, pese a la corrección de los iones la paciente siguió precisando su tratamiento antidepressivo habitual^{1,2}. Asimismo, el deterioro cognitivo incipiente objetivado en la última visita podría ser otra manifestación del síndrome de Fahr.

En cuanto a la hipomagnesemia presentada por la paciente, pese a realizarse un adecuado diagnóstico diferencial, no se consiguió filiar con total certeza su etiología, atribuyéndose finalmente al tratamiento crónico con omeprazol, ya que al normalizarse los niveles y retirarse dicho tratamiento se mantuvo en normomagnesemia con mínima suplementación⁸.

El hipoparatiroidismo primario puede formar parte del síndrome poliglandular autoinmune tipo I, asociado a una insuficiencia suprarrenal primaria y candidiasis mucocutánea. La determinación de anticuerpos anti-tejido paratiroideo es de escasa utilidad para el diagnóstico, ya que

solo son positivos en el 40% cuando se asocian al síndrome poliglandular autoinmune tipo I y en el 30% en los casos esporádicos. Lo mismo ocurre con los anticuerpos anti-CASR, positivos en el 50% de los casos aproximadamente.

Tal y como se ha reportado en la literatura, en el síndrome de Fahr un adecuado control del metabolismo fosfocálcico no suele ir asociado a una mejoría en el trastorno de la marcha ni en las alteraciones cognitivas. Únicamente un diagnóstico precoz del hipoparatiroidismo evitaría el depósito de calcio en los ganglios basales y, por lo tanto, las alteraciones derivadas de dicha calcificación cerebral^{1,3,9}.

Bibliografía

1. Piñol-Ripoll G, Mauri-Llerda JA, Puerta Martínez-Miró I, Pérez-Lázaro C, Beltrán-Marín I, López del Val LJ, et al. Diagnóstico diferencial de las calcificaciones intracraneales. *Rev Neurol*. 2005;41:151-5.
2. Asensio C, Arias JL, Aramburu O, Ortega M, Pérez R. Accidente isquémico transitorio asociado a síndrome de calcinosis cerebral. *An Med Interna*. 2008;25:33-5.
3. Jover-Díaz F, Pomares F, Matarranz M. Calcificaciones intracraneales extensas en el hipoparatiroidismo crónico. *Rev Neurol*. 2006;42:61-2.
4. Rastogi R, Beauchamp NJ, Landenson PW. Calcification of the basal ganglia in chronic hypoparathyroidism. *JCEM*. 2003;88:1476-7.
5. Eaton ML, Camp JD, Love JG. Symmetric cerebral calcification particularly of the basal ganglia, demonstrable roentgenographically: calcification of the finer cerebral vessels. *Arch Neurol Psychiatry*. 1939;41:921-42.
6. Cartier L, Passig C, Gormaz A, López J. Cambios neuropsicológicos y neurofisiológicos en la enfermedad de Fahr. *Rev Med Chil*. 2002;130:1383-90.
7. Vassilatou E, Pikounis V, Economopoulos T, Hadjidakis D. Extensive bilateral cerebral calcifications in a patient with primary hypoparathyroidism. *Arch Neurol*. 2010;67:888.
8. Hoorn EJ, van der Hoek J, Man RA, Kuipers EJ, Bolwerk C, Zietse R. A case series of proton pump inhibitor-induced hypomagnesemia. *Am J Kidney Dis*. 2010;56:112-6.
9. Shoback D. Hypoparathyroidism. *NEJM*. 2008;359:391-403.

Joana Nicolau Ramis^{a,*}, Ana Espino Ibáñez^b, Rosmeri Rivera Irgoín^a, Carla Francés Artigas^a y Luis Masmiquel Comas^a

^a Servicio de Endocrinología y Nutrición, Hospital Son Llàtzer, Palma de Mallorca, España

^b Servicio de Neurología, Hospital Son Llàtzer, Palma de Mallorca, España

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: jnicolauramis@gmail.com (J. Nicolau Ramis).

doi:10.1016/j.endonu.2011.03.008