

REPORTE DE CASOS / *Case report*

HIPOPARATIROIDISMO Y CALCIFICACIONES CEREBRALES: REPORTE DE CASO

Luis Agustín Ramírez Stieben,^{1*} Noelia Andrea Pellizzon²

¹ Servicio de Endocrinología del Grupo Gamma. ² Medicina General de Salud Pública de Rosario. Rosario, Argentina.

Resumen

Introducción. El hipoparatiroidismo es una enfermedad caracterizada por la ausencia o concentraciones inadecuadamente bajas de hormona paratiroidea (PTH), que conduce a hipocalcemia, hiperfosfatemia y excreción fraccional elevada de calcio en la orina. Las calcificaciones del sistema nervioso central son un hallazgo frecuente en estos pacientes.

Caso clínico. Mujer de 56 años con antecedente de hipotiroidismo, que ingresó por un cuadro de 6 días de evolución caracterizado por astenia, parestesias periorales y movimientos anormales de manos y pies. Las pruebas de laboratorio demostraron hipocalcemia, hiperfosfatemia y niveles bajos de hormona paratiroidea. Se realizó una tomografía computarizada de cráneo que mostró áreas bilaterales y simétricas de calcificaciones en hemisferios cerebelosos, ganglios basales y corona radiata. No se evidenciaron trastornos en el metabolismo del cobre y hierro. Se estableció el diagnóstico del síndrome de Fahr secundario a hipoparatiroidismo y se inició tratamiento con suplementos de calcio y vitamina D con evolución satisfactoria.

Discusión. El síndrome de Fahr es un trastorno neurológico caracterizado por el depósito anormal de calcio en áreas del cerebro que controlan la actividad motora. Se asocia a varias enfermedades, especialmente, hipoparatiroidismo. La suplementación con calcio y vitamina D con el objetivo de normalizar los niveles plasmáticos de estos cationes es el tratamiento convencional.

Palabras clave: hipoparatiroidismo, síndrome de Fahr, calcificaciones cerebrales.

Abstract

HYPOPARATHYROIDISM AND BRAIN CALCIFICATIONS: A CASE REPORT

Introduction. Hypoparathyroidism is a disease characterized by absence or inappropriately low concentrations of circulating parathyroid hormone, leading to hypocalcaemia, hyperphosphataemia and elevated fractional excretion of calcium in the urine. Central nervous system calcifications are a common finding in these patients.

Case report. 56-year-old woman with a

*E-mail: ramirez.stieben@gmail.com



history of hypothyroidism who was admitted for a 6-day course of illness characterized by asthenia, perioral paresthesias, and abnormal movements of the hands and feet. Laboratory tests showed hypocalcemia, hyperphosphatemia, and low parathyroid hormone levels. A cranial computed tomography was performed. It showed bilateral and symmetrical areas of calcifications in the cerebellar hemispheres, basal ganglia, and radiata crown. No disorders of copper or iron metabolism were evident. The diagnosis of Fahr syndrome secondary to hypoparathyroidism was established and treatment with

calcium and vitamin D supplements was started with satisfactory evolution.

Discussion. Fahr's syndrome is a neurological disorder associated with abnormal calcium deposition in areas of the brain that control motor activity. It is associated with various diseases, especially hypoparathyroidism. The conventional treatment is supplementation with calcium and vitamin D, with the aim of normalizing their plasma levels.

Key words: hypoparathyroidism, Fahr's syndrome, brain calcifications.

Introducción

El hipoparatiroidismo es una enfermedad caracterizada por niveles inapropiadamente bajos de hormona paratiroidea (PTH), que da lugar a hipocalcemia, hiperfosfatemia y excreción fraccional elevada de calcio en la orina.¹ La etiología más común es la extirpación o lesión de las glándulas paratiroideas durante la cirugía del cuello, por ejemplo, tras la tiroidectomía total o disección radical del cuello para tumores malignos de cabeza y cuello; otras etiologías menos frecuentes incluyen trastornos autoinmunes, genéticos y, muy raramente, infiltrativos (como hemocromatosis, enfermedad de Wilson y metástasis).^{2,3}

La presentación clínica varía desde una enfermedad leve, con parestesias (sensación de ardor u hormigueo) y calambres musculares hasta síntomas graves como laringoespasmos y convulsiones. Aunque el tratamiento convencional consiste en la suplementación con calcio y vitamina D, no reemplaza completamente las funciones de la PTH y se asocia con complicaciones a largo plazo, como calcificaciones extraesqueléticas.⁴

En este sentido, las calcificaciones del sistema nervioso central son un hallazgo relati-

vamente frecuente en pacientes con hipoparatiroidismo. Se observan con mayor frecuencia en los ganglios de la base pero también pueden ocurrir en la unión de la materia gris y blanca, el parénquima cerebeloso, el tálamo y el núcleo dentado.⁵ Aunque se desconoce el mecanismo exacto por el cual suceden, la progresión de las calcificaciones a lo largo del tiempo, se asocia de forma independiente con una relación disminuida de calcio a fósforo en el suero, lo que sugiere que el metabolismo alterado del fósforo puede desempeñar un papel clave en las calcificaciones ectópicas.⁶

Se describe el caso clínico de una paciente con hipoparatiroidismo y calcificaciones cerebrales.

Caso clínico

Mujer de 56 años con antecedente de hipotiroidismo, que ingresa por un cuadro de 6 días de evolución caracterizado por astenia, parestesias periorales y movimientos anormales de las manos y los pies. Al examen físico, se encontraba bradipsíquica, con signos vitales conservados, afebril. Se constató la presencia de signos de Trousseau y Chvostek. La paciente no tenía antecedentes de irradiación

ni cirugía cervical. Tampoco presentaba antecedentes familiares de hipoparatiroidismo.

En las pruebas bioquímicas al momento de admisión se constató un calcio sérico de 6,58 mg/dl (8,5-10,5), fosfato sérico de 5,7 mg/dl (2,5-4,5), sodio sérico 141 mmol/l (135-145), potasio sérico 3,62 mmol/l (3,5-5,0), magnesemia 2 mg/dl (1,7-2,2 mg/dl), fosfatasa alcalina 77 UI/l (35-151), creatinina sérica 0.66 mg/dl (0,7-1,2) y TSH 0,5 UI/l (0,25-4,2). El calcio urinario fue de 58 mg/24 h (100-300) y el fosfato urinario de 0.15 g/24 h (0,4-1,3). La PTH fue de 5.81 pg/ml (15-65) y los niveles de 25(OH)D fueron normales (48 ng/ml). El esta-

do ácido-base fue normal. La cupremia (142 µg/dl), ceruloplasmina sérica (29 mg/dl), ferremia (55 µg/dl), transferrina sérica (216 µg/dl), ferritina sérica (42,7 ng/ml) y el cortisol matinal (18 µg/dl) fueron normales.

Se solicitó una ecografía tiroidea que mostró un parénquima heterogéneo y dos nódulos isoecogénicos de 5 y 6 mm en el lóbulo derecho tiroideo. No se observaron lesiones en relación con las glándulas paratiroides. Se solicitó una tomografía de cráneo que evidenció áreas bilaterales y simétricas de calcificaciones en hemisferios cerebelosos, ganglios de la base y corona radiata (Figura 1).

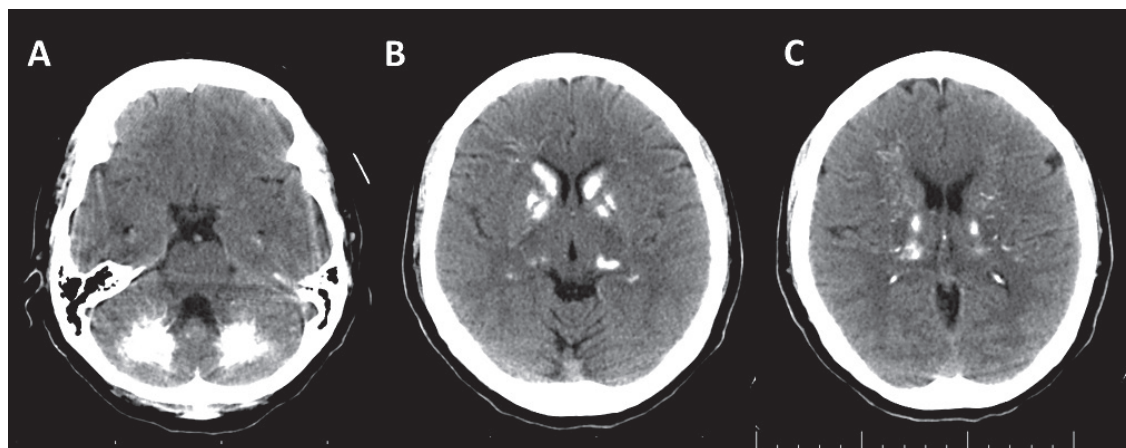


Figura 1. Tomografía computarizada de cráneo. Calcificaciones en hemisferios cerebelosos (A), ganglios basales (B) y corona radiata (C).

La combinación de hipocalcemia, niveles bajos de PTH y calcificaciones cerebrales sugirió el diagnóstico de síndrome de Fahr secundario a hipoparatiroidismo. Para el tratamiento agudo de la hipocalcemia se inició tratamiento con gluconato de calcio por vía intravenosa (se infundieron 10 ml de gluconato de calcio al 10 % diluido en 100 ml de dextrosa al 5 % por vía intravenosa durante 5-10 minutos, seguido de

una infusión continua de 15 mg/kg de calcio elemental durante 8 horas). Una vez recuperado el sensorio, se inició suplementación con carbonato de calcio oral (2 g/día) y calcitriol (1 µg/día). Los síntomas agudos remitieron a las 48 horas de iniciado el tratamiento. La paciente fue dada de alta al quinto día de hospitalización bajo tratamiento con carbonato de calcio y calcitriol en las dosis descriptas.



Discusión

El hipoparatiroidismo es una enfermedad endocrina relativamente rara, caracterizada por una secreción inadecuadamente baja o nula de PTH, que deriva en hipocalcemia, hiperfosfatemia, excreción fraccional urinaria elevada de calcio y baja excreción urinaria de fosfato.¹ El diagnóstico se confirma con la combinación de niveles de calcio corregidos por albuminemia por debajo del rango normal de laboratorio (8,5 mg/dl) y PTH baja o inapropiadamente normal.² La causa más común es la remoción quirúrgica o la lesión de las glándulas paratiroides. Las causas no hereditarias de hipoparatiroidismo incluyen daño de la glándula paratiroides debido a irradiación, enfermedades autoinmunitarias, enfermedades infiltrativas, como hemocromatosis, enfermedad de Wilson, granulomatosis o cáncer metastásico e hipoparatiroidismo funcional secundario a niveles bajos de magnesio.³ Otras causas incluyen enfermedades hereditarias raras. Respecto de las enfermedades autoinmunitarias, el síndrome poliendocrino autoinmune tipo 1 se diagnostica habitualmente en la infancia y se define, clínicamente, por la presencia de al menos dos componentes de una tríada que consiste en candidiasis mucocutánea, hipoparatiroidismo e insuficiencia suprarrenal.⁷ Nuestra paciente no presentó niveles bajos de cortisol ni antecedentes de candidiasis mucocutánea. Al respecto, se presume que algunos casos de hipoparatiroidismo aislado son causados por destrucción autoinmune de las glándulas paratiroides. Sin embargo, no existen criterios formales de diagnóstico, ni pruebas de laboratorio disponibles para confirmar este diagnóstico.¹

Las manifestaciones clínicas del hipoparatiroidismo son variables y pueden afectar a casi cualquier sistema de órganos. El síntoma clásico es la irritabilidad neuromuscular debido a la hipocalcemia.³ Nuestra paciente consultó al hospital debido a astenia, parestesias periorales y movimientos anormales de las manos y los pies. Presentaba signos positivos de Trousseau y Chvostek, y una reacción lenta. No pre-

sentaba antecedentes de cirugía o irradiación a nivel cervical. Las pruebas de laboratorio demostraron hipocalcemia, hiperfosfatemia y niveles bajos de calcio y fosfato urinarios. La magnesemia fue normal y no se constató hipovitaminosis D. El único antecedente de enfermedad autoinmune fue el hipotiroidismo, mientras que los estudios del metabolismo del cobre y hierro fueron normales. No se realizaron estudios para determinar causas genéticas de hipoparatiroidismo por limitaciones técnicas. Por lo tanto, la etiología del hipoparatiroidismo quedó indeterminada.

Se realizó una tomografía computarizada de cráneo que evidenció la presencia de calcificaciones bilaterales y simétricas en cerebelo, ganglios basales y corona radiata. Por lo tanto, se estableció el diagnóstico del síndrome de Fahr secundario a hipoparatiroidismo. La calcificación de los ganglios de la base se denomina enfermedad o síndrome de Fahr.⁸ Sin embargo, debe señalarse que el síndrome de Fahr no es exactamente la enfermedad de Fahr; aunque presenten manifestaciones clínicas similares, existen diferencias obvias en etiología, pronóstico y tratamiento. La enfermedad de Fahr es un trastorno neurodegenerativo hereditario raro, idiopático y familiar, caracterizado por la calcificación de áreas del cerebro que controlan la actividad motora, como ganglios de la base, tálamo, núcleo dentado, corteza cerebral, cerebelo, sustancia blanca subcortical y el hipocampo.⁹ Se diagnostica tras la exclusión de enfermedades mitocondriales, tóxicas, infecciosas, metabólicas, envenenamiento u otras enfermedades sistémicas. Presenta herencia autosómica dominante y la edad de inicio se concentra entre los 40 y 60 años. Se ha sugerido que el locus en 14q (IBGC1) está involucrado comúnmente.¹⁰ Se identificó un segundo locus en el cromosoma 8 y un tercero en el cromosoma 2.^{11,12} También se ha informado una mutación de pérdida de función en el gen que codifica el transportador de fosfato dependiente de sodio tipo III2 (SLC20A2), ubicado en el cromosoma 8, como el nivel molecular que

brinda la base genética de la fisiopatología de esta enfermedad.¹³ Por su parte, el síndrome de Fahr se asocia a menudo con otras enfermedades; la disfunción paratiroidea (especialmente el hipoparatiroidismo) es su causa más común.⁹ La causa exacta de estas calcificaciones no se encuentra bien definida pero el metabolismo alterado del fosfato podría desempeñar un papel clave en la calcificación ectópica.^{1,14} También puede observarse en la neuroferritinopatía, síndrome de Kenny-Caffey tipo 1, infección intrauterina o perinatal (por ejemplo, toxoplasmosis o rubéola), complejo de esclerosis tuberosa, infección por especies de *Brucella*, etc.^{15,16}

Nuestra paciente presentó movimientos anormales, disminución del nivel de conciencia y signos de tetania latente (signos de Trousseau y Chvostek). En este sentido, el síndrome y la enfermedad de Fahr comparten manifestaciones clínicas similares, principalmente, signos neurológicos (disminución del nivel de conciencia, tetania, epilepsia, trastornos del lenguaje, papiledema, hipertensión endocraneal e incluso coma), trastornos motores (parkinsonismo, movimientos involuntarios, temblores, distonía, coreoatetosis, calambres musculares), así como también características neuropsiquiátricas (dificultad leve en la concentración y la memoria, cambios en la personalidad o en el comportamiento, psicosis y/o demencia).^{9,17,18} Mientras que la enfermedad de Fahr tiende a ser progresiva, la relevancia clínica de las calcificaciones del sistema nervioso central observadas en pacientes con hipoparatiroidismo de larga data no se encuentra establecida.¹

Los hallazgos clínicos podrían correlacionarse con el sitio de calcificación; sin embargo, esto resulta conflictivo para las calcificaciones cerebrales asociadas a hipoparatiroidismo.¹⁹ La tomografía computarizada de cráneo es el método preferible para localizar y evaluar el grado de calcificación cerebral. Las calcificaciones se observan, con mayor frecuencia, en los ganglios de la base, pero también pueden observarse en la unión entre la sustancia gris y

la sustancia blanca, el parénquima cerebeloso, el tálamo y el núcleo dentado.⁹

A diferencia de la enfermedad de Fahr, que no cuenta con un tratamiento efectivo, el síndrome de Fahr podría mejorar notablemente después de corregir la etiología primaria. En el síndrome de Fahr asociado a hipoparatiroidismo, las convulsiones, los trastornos del movimiento y la progresión clínica podrían controlarse con la corrección de los niveles de fosfato y calcio.^{9,20} También podría reducir el riesgo de progresión clínica. Al respecto, el tratamiento convencional del hipoparatiroidismo consiste en la suplementación con calcio y vitamina D. El carbonato de calcio es el agente más utilizado, con un 40% de calcio elemental, mientras que las preparaciones activas de vitamina D recomendadas son calcitriol (0,25-2 µg/día) y 1α-hidroxivitamina D₃ o alfacalcidol (0,5-3 µg/día).^{1,4} La terapia con diuréticos tiazídicos, junto a una baja dieta en sodio, puede utilizarse con el objetivo de incrementar la reabsorción distal de calcio tubular renal distal y promover la retención de calcio. Cuando no logran normalizarse los niveles de calcio o los pacientes permanecen sintomáticos, puede considerarse la administración de análogos de PTH.^{1,4}

Conclusión

El hipoparatiroidismo es una enfermedad endocrina rara, caracterizada por una secreción baja a nula de PTH, que deriva en hipocalcemia, hiperfosfatemia y baja excreción urinaria de fosfato. Las calcificaciones cerebrales son complicaciones frecuentes en los pacientes con hipoparatiroidismo. Sin embargo, la presencia de calcificaciones bilaterales de los ganglios basales u otras áreas del cerebro, junto a signos o síntomas neurológicos, trastornos motores o neuropsiquiátricos, se denomina síndrome de Fahr. El tratamiento es el del trastorno subyacente, en este caso, el hipoparatiroidismo.

Recibido: mayo 2020

Aceptado: julio 2020



Referencias

1. Mannstadt M, Bilezikian J, Thakker R, et al. Hypoparathyroidism. *Nat Rev Dis Primers* 2017; 3:17055.
2. Clarke BL, Brown EM, Collins MT, et al. Epidemiology and diagnosis of hypoparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 2016; 101(6):2284-99.
3. Shoback DM, Bilezikian JP, Costa AG, et al. Presentation of hypoparathyroidism: etiologies and clinical features. *J Clin Endocrinol Metab* 2016; 101(6):2300-12.
4. Bilezikian JP, Khan A, Potts JT, et al. Hypoparathyroidism in the adult: epidemiology, diagnosis, pathophysiology, target-organ involvement, treatment, and challenges for future research. *J Bone Miner Res* 2011; 26:2317-37.
5. Mitchell DM, Regan S, Cooley MR, et al. Long-term follow-up of patients with hypoparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 2012; 97(12):4507-14.
6. Goswami R, Sharma R, Sreenivas V, et al. Prevalence and progression of basal ganglia calcification and its pathogenic mechanism in patients with idiopathic hypoparathyroidism. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2012; 77(2):200-6.
7. Ferre EM, Rose SR, Rosenzweig SD, et al. Redefined clinical features and diagnostic criteria in autoimmune polyendocrinopathy-candidiasis-ectodermal dystrophy. *JCI Insight* 2016; 1(13):e88782.
8. Koratala A, Morales Lappot J. Fahr's syndrome. *Intern Emerg Med* 2019; 14:483-4.
9. Saleem S, Aslam HM, Anwar M, et al. Fahr's syndrome: literature review of current evidence. *Orphanet J Rare Dis* 2013; 8:156.
10. Geschwind DH, Loginov M, Stern JM. Identification of a locus on chromosome 14q for idiopathic basal ganglia calcification (Fahr disease). *Am J Hum Genet* 1999; 65(3):764-72.
11. Dai X, Gao Y, Xu Z, et al. Identification of a novel genetic locus on chromosome 8p21. 1-q11. 23 for idiopathic basal ganglia calcification. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet* 2010; 153(7):1305-10.
12. Geschwind DH, Loginov M, Stern JM. Identification of a locus on chromosome 14q for idiopathic basal ganglia calcification (Fahr disease). *Am J Hum Genet* 1999; 65(3):764-72.
13. Wang C, Li Y, Shi L, et al. Mutations in SLC20A2 link familial idiopathic basal ganglia calcification with phosphate homeostasis. *Nat Genet* 2012; 44(3):254-6.
14. Goswami R, Sharma R, Sreenivas V, et al. Prevalence and progression of basal ganglia calcification and its pathogenic mechanism in patients with idiopathic hypoparathyroidism. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2012; 77:200-6.
15. Perugula ML, Lippmann S. Fahr's disease or Fahr's syndrome? *Innov Clin Neurosci* 2016; 13:45-6.
16. Zhou YY, Yang Y, Qiu HM. Hypoparathyroidism with Fahr's syndrome: A case report and review of the literature. *World J Clin Cases* 2019; 7(21):3662-70.
17. Lauterbach EC, Spears TE, Prewett MJ, et al. Neuropsychiatric disorders, myoclonus, and dystonia in calcification of basal ganglia pathways. *Biol Psychiatry* 1994; 35(5):345-51.
18. Benke T, Karner E, Seppi K, et al. Subacute dementia and imaging correlates in a case of Fahr's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatr* 2004; 75:1163-5.
19. Aggarwal S, Kailash S, Sagar R, et al. Neuropsychological dysfunction in idiopathic hypoparathyroidism and its relationship with intracranial calcification and serum total calcium. *Eur J Endocrinol* 2013; 168(6):895-903.
20. Calili DK, Mutlu NM, Mutlu Titiz AP, et al. Unexplained neuropsychiatric symptoms in intensive care: A Fahr Syndrome case. *J Pak Med Assoc* 2016; 66(8):1029-31.