

HIPERPARATIROIDISMO INDUCIDO POR LITIO

Angela Valencia-West¹, Peter Gericke-Brumm², Eduardo Reyna-Villasmil³.

¹Servicio de Endocrinología, Hospital Príncipe de Asturias, Alcalá de Henares, España. ²Servicio de Anatomía Patológica, Hospital Príncipe de Asturias, Alcalá de Henares, España. ³Departamento de Investigación y Desarrollo, Hospital Central “Dr. Urquinaona”, Maracaibo, Venezuela.

Rev Venez Endocrinol Metab 2020;19(1): 61-66

RESUMEN

Objetivo: Describir un caso de hiperparatiroidismo inducido por litio.

Caso Clínico: Paciente femenina de 62 años de edad referida para evaluación de hipercalcemia persistente. Refería diagnóstico de trastorno bipolar tratado con litio durante 10 años. Negaba síntomas de hiperparatiroidismo. El examen físico estuvo dentro de los límites normales. Las pruebas de laboratorio demostraron concentraciones séricas elevadas de calcio y parathormona. La densitometría ósea estaba disminuida. La tomografía computarizada mostró lesión paratiroidea izquierda de aproximadamente 5 milímetros. La gammagrafía con sestamibi con tecnecio-99m mostró retención de isótopos en el polo inferior izquierdo de la glándula tiroides. Todos estos hallazgos llevaron a la posibilidad diagnóstica de hiperparatiroidismo inducido por litio. Se suspendió el tratamiento y se inició el uso de calcimiméticos, pero después de 2 meses, debido a una recaída del trastorno psiquiátrico fue sometida a paratiroidectomía. Durante el postoperatorio, las concentraciones séricas de calcio y parathormona volvieron a la normalidad. Se reanudó el tratamiento con litio para controlar los síntomas psiquiátricos.

Conclusión: El litio es un tratamiento efectivo para algunas condiciones psiquiátricas. Uno de los efectos secundarios es sobre las glándulas paratiroides y puede causar exacerbación del hiperparatiroidismo preexistente o causar función alterada de la parathormona, lo que lleva a la hiperplasia paratiroidea. La prevalencia de la enfermedad multiglandular es alta y no existe consenso sobre el tratamiento específico y la reanudación del litio. En casos de hipercalcemia no controlada o fracaso del tratamiento médico, se debe realizar la paratiroidectomía.

Palabras Clave: Hiperparatiroidismo; Litio; hipercalcemia; parathormona; tratamiento.

LITHIUM-INDUCED HYPERPARATHYROIDISM

ABSTRACT

Objective: To describe a case of lithium-induced hyperparathyroidism.

Clinical case: A 62-year-old female patient who was referred for evaluation of persistent hypercalcemia. She reported a diagnosis of bipolar disorder treated with lithium for 10 years. She denied symptoms of hyperparathyroidism. The physical examination was within normal limits. Laboratory tests demonstrated elevated serum calcium and parathormone concentrations. Bone densitometry was decreased. Computed tomography showed a left parathyroid lesion of approximately 5 millimeters. Technetium-99m sestamibi scintigraphy showed isotope retention in the lower-left pole of the thyroid gland. All of these findings led to the diagnostic possibility of lithium-induced hyperparathyroidism. The treatment was suspended and the use of calcimimetics was started,

Artículo recibido en: Agosto 2020 Aceptado para publicación en: Enero 2021

Dirigir correspondencia a: Eduardo Reyna-Villasmil. E-mail: sippenbauch@gmail.com

but after 2 months, due to a relapse of the psychiatric disorder, she underwent parathyroidectomy. During postoperative period, serum calcium and parathormone concentrations returned to normal. Lithium treatment was resumed to control psychiatric symptoms.

Conclusion: Lithium is an effective treatment for some psychiatric conditions. One of the side effects is on the parathyroid glands, and can cause exacerbation of pre-existing hyperparathyroidism or cause impaired parathormone suppression, leading to parathyroid hyperplasia. The prevalence of the multiglandular disease is high and there is no consensus on the specific treatment and resumption of lithium. In cases of uncontrolled hypercalcemia or failure of medical treatment, a parathyroidectomy must be performed.

Keywords: Hyperparathyroidism; Lithium; hypercalcemia; parathormone; treatment.

INTRODUCCIÓN

El litio es altamente efectivo e importante en la estabilización del estado de ánimo en pacientes con trastornos afectivos unipolares, bipolares, depresión recurrente y comportamiento agresivo o automutilante. Su mecanismo de acción sigue siendo controvertido, pero algunas investigaciones sugieren que atraviesa la barrera hematoencefálica e inhibe la síntesis de noradrenalina y serotonina¹. El litio, como un catión monovalente elemental, tiene cierta similitud estructural con el calcio y puede interactuar con receptores proteicos².

El hiperparatiroidismo inducido por litio (HIL) es una complicación relativamente poco frecuente que ocurre en aproximadamente 4,3 a 6,3% de los pacientes tratados, la mayoría durante más de 10 años². Estudios in vitro han demostrado que el litio puede estimular en forma directa la secreción de parathormona (PTH) y aumentar la masa celular de las glándulas paratiroides, llevando a hiperplasia o adenomas solitarios o múltiples; sin embargo, no está claro si el tratamiento inicia la condición o desvela un estado de hiperparatiroidismo subyacente³. Aunque la asociación es ampliamente reconocida, existe escasa información sobre el correcto manejo clínico y terapéutico. Se presenta un caso de hiperparatiroidismo inducido por litio.

CASO CLÍNICO

Se trata de paciente femenina de 62 años de edad

quien fue remitida a la consulta de endocrinología para evaluación por hipercalcemia persistente. La paciente refería diagnóstico de trastorno bipolar a la edad de 37 años tratado con litio, más recientemente a dosis de 900 mg/día y con concentraciones en rango terapéutico, durante 10 años. Negaba dolor óseo difuso, cefalea, fatiga excesiva, letargo ó cualquier otro signo / síntoma sugestivo de hiperparatiroidismo. Refería menopausia natural a los 47 años. También negaba episodios de nefrolitiasis, así como consumo de alcohol, tabaco, fármacos o drogas recreativas y antecedentes personales o familiares de neoplasias.

El examen físico estaba dentro de límites normales con un índice de masa corporal de 29,3 Kg/m². No se encontraron tumoraciones ni linfadenopatías en el cuello. La presión arterial fue de 150/90 mm/Hg y frecuencia cardiaca de 90 latidos por minuto. Los análisis de hematología, orina, fosfatasa alcalina, hormonas tiroideas, funcionalismo hepático y renal, velocidad de sedimentación globular y nitrógeno ureico fueron normales. Las pruebas de laboratorio demostraron concentraciones séricas de calcio de 13 mg/dL (valor normal de 8,4–10,2 mg/dL), fósforo 2,1 mg/dL (valor normal de 2,0–4,0 mg/dL), albúmina sérica: 4,0 g/dL (valor normal 3,2–5,5 g /dL), creatinina 0,8 mg/dL (valor normal de 0–1,0 mg/dL) y PTH de 256 pg/dL (valor normal de 15–60 pg/dL). Los valores de calciuria en 24 horas fueron de 310 mg/día (valor normal 100–320 mg/día) y microalbuminuria de 7,6 mg/24h (valor normal menor de 30 mg/día). Las concentraciones de 25-hidroxivitamina D y 1,25-dihidroxi-vitamina D estaban también normales. Las concentraciones

séricas de electrolitos fueron: sodio 139 mmol/L (valor normal 135-146 mmol/L) y potasio 4,8 mmol/L (3,5-5,1 mmol/L). Las concentraciones séricas de litio estaban dentro de límites normales. La densitometría ósea mostró valores de T-score disminuidos en antebrazo (-2,0), cuello del fémur (-2,0) y columna vertebral (-1,3). Con estos datos, se realizó el diagnóstico de hiperparatiroidismo primario. Aunque el diagnóstico era evidente desde el punto de vista bioquímico, el antecedente del uso de litio indicaba la necesidad de realizar estudios de localización de posibles alteraciones paratiroides.

La tomografía computarizada de la región cervical mostró lesión paratiroidea izquierda de aproximadamente 5 milímetros sin evidencia de glándulas del lado derecho. Para intentar delimitar en forma precisa la lesión, fue realizada la exploración por gammagrafía con tecnecio-99m sestamibi, la cual mostró retención de isótopos en el polo inferior izquierdo de la glándula tiroides (figura 1). La ecografía renal no reveló alteraciones anatómicas. Todos estos hallazgos llevaron a la posibilidad diagnóstica de HIL.

Después de consultar con el servicio de psiquiatría, el tratamiento con litio fue suspendido e inició

el uso de cinacalcet (30 mg dos veces al día) en un intento de revertir los efectos del tratamiento psiquiátrico sobre las glándulas paratiroides. No obstante, el tratamiento con calcimiméticos fue suspendido luego de 2 meses debido a que el control no fue óptimo y el trastorno psiquiátrico había recaído en ese período. Las opciones terapéuticas fueron discutidas con la paciente y familiares decidiendo el tratamiento quirúrgico.

Durante la cirugía se observó la tumoración paratiroidea izquierda, realizándose paratiroidectomía subtotal con resección de las glándulas paratiroides superior e inferior izquierda, inferior derecha y 2/3 de la glándula paratiroidea superior derecha, la cual estaba normal dejándola en su lugar. Las concentraciones de PTH fueron 206 pg/dL y 85 pg/dl antes y después de la resección quirúrgica de la lesión, respectivamente. La cirugía concluyó sin complicaciones.

La evaluación histopatológica del tumor paratiroideo demostraba proliferación de células uniformes con núcleos ovalados, cromatina nuclear abundante citoplasma claro y ligeramente eosinofílico sin signos de malignidad. El resto del material extirpado correspondía a las glándulas extirpadas y reportó solo hiperplasia. Los

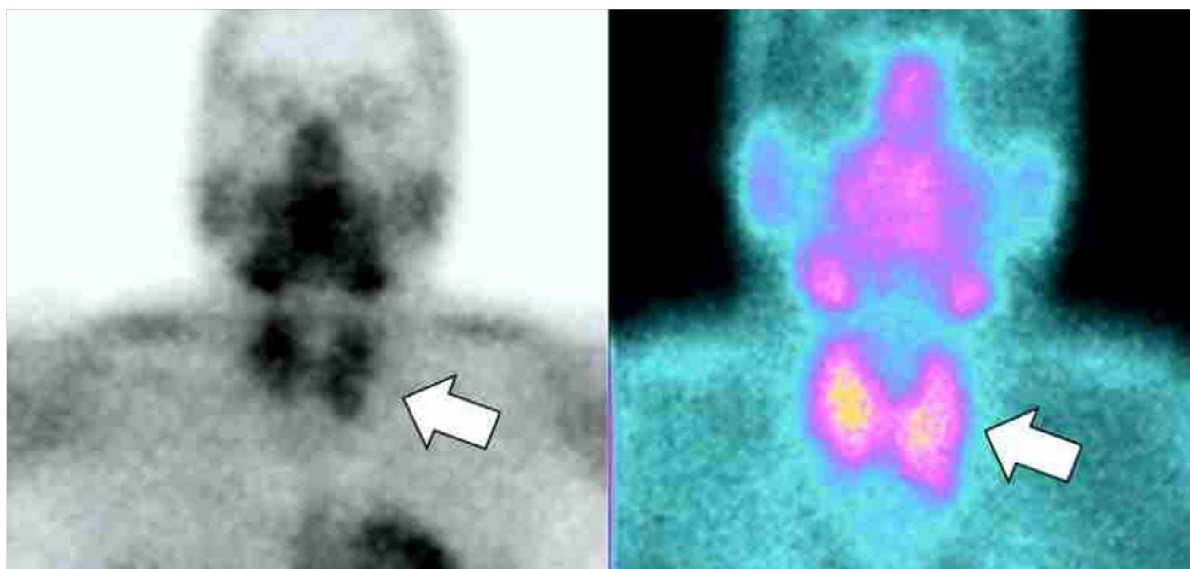


Figura 1. Imagen de gammagrafía con tecnecio-99m sestamibi que muestra retención de isótopos en el polo inferior izquierdo de la glándula tiroides.

hallazgos confirmaron el diagnóstico de adenoma paratiroideo.

Durante el postoperatorio mediato, las concentraciones séricas de calcio (8,6 mg/dL) y PTH (23 mg/dl) regresaron a la normalidad. No obstante, debido a que la condición psiquiátrica presentó deterioro y no pudo ser controlada con otros esquemas terapéuticos, el tratamiento con litio tuvo que reanudarse luego de 3 meses de la cirugía, a dosis de 600 mg/día. Durante los 12 meses siguientes las concentraciones de calcio y PTH han permanecido dentro de límites normales. La condición psiquiátrica ha permanecido estable y la paciente acude a seguimiento regular por consulta externa.

DISCUSIÓN

El HIL es la principal causa de hipercalcemia en estos pacientes⁴. Diferentes estudios han señalado que la prevalencia oscila entre 4,3 y 6,3% de los pacientes tratados, siendo superior a la prevalencia de hiperparatiroidismo en la población general. La proporción estimada de mujeres a hombres es de 4:1⁵. La distribución sistémica del fármaco afecta a las cuatro glándulas paratiroides por igual, sin embargo, la tasa de enfermedad paratiroidea multiglandular varía entre 27 y 75%². El aumento de las concentraciones de PTH asociado a normocalcemia puede persistir meses incluso después de la conclusión del tratamiento³.

La etiología del HIL parece deberse a menor sensibilidad de las células paratiroides al calcio, ya que el litio actuaría como antagonista del receptor sensor de calcio alterando la respuesta de la parathormona⁶. Esto lleva a cambios en el ajuste inhibitorio de PTH y a concentraciones mayores de calcio sérico, aumentando el umbral necesario para suprimir la secreción de la hormona. También es capaz de inducir la fosforilación de la proteína quinasa C, un factor clave en las reacciones intracelulares, interfiriendo la producción intracelular de inositol trifosfato, a través de una inhibición específica de la enzima inositol monofosfatasa. El efecto final podría ser el resultado de un desequilibrio entre

activación débil a nivel del receptor e inhibición fuerte de las vías de señalización intracelular. Este hecho puede apoyar la hipótesis de que el litio aumenta las vulnerabilidades preexistentes de enfermedad paratiroidea en lugar de actuar de forma independiente^{7,8}.

En pacientes asintomáticos, el HIL es diagnosticado con frecuencia después del descubrimiento incidental de hipercalcemia. La mayor incidencia lineal acumulativa puede estar asociada con la duración del tratamiento con litio y las manifestaciones pueden ocurrir hasta 5 meses después de suspender el tratamiento⁹. En casos sintomáticos, el esqueleto y los riñones son los principales órganos afectados. Los efectos renales del tratamiento pueden durar meses o años. Algunos pacientes pueden desarrollar debilidad muscular proximal asociada con atrofia neuropática de fibras musculares tipo 2 que afecta principalmente a las extremidades inferiores. Otro grupo de pacientes puede presentar síntomas neuropsiquiátricos inespecíficos, que van desde disminución de la atención y de la capacidad de concentración hasta depresión severa¹⁰.

Las características más comunes del HIL incluyen: baja excreción urinaria de calcio y ausencia de nefrolitiasis, excreción normal de monofosfato de adenosina cíclica urinaria y concentraciones plasmáticas normales de fosfato inorgánico. La paciente de este caso presentaba hipercalcemia con concentraciones normales de fosfatos séricos y calcio urinario, lo cual es acorde con el tratamiento a largo plazo con litio. Es importante estar alerta ante la posibilidad de HIL si aparece un cuadro de delirio en pacientes tratados con litio⁹.

Dada la alta tasa de enfermedad paratiroidea multiglandular, es importante considerar que la alta sensibilidad de la gammagrafía para la detección de adenomas paratiroides disminuye en estos pacientes (97% comparado con 61%)^{1,6}. La ecografía paratiroidea como modalidad diagnóstica también tiene baja sensibilidad (40%) incluso en pacientes con adenomas tiroideos⁶. Una herramienta útil para el diagnóstico en estos pacientes es la tomografía computarizada 4D, que

analiza los cambios de las estructuras anatómicas para localizar el cuadrante correcto de la lesión paratiroidea con sensibilidad del 76 a 80% y especificidad del 80 a 90%¹¹. Otras técnicas de imágenes de medicina nuclear, aunque están disponibles, no han sido probadas en pacientes con esta condición¹². La exploración quirúrgica puede ser necesaria en muchos casos en los que los estudios radiológicos son imprecisos^{3,6}.

Los pacientes asintomáticos o levemente hipercalcémicos son más adecuados para la terapia médica y en los casos donde la hipercalcemia y el hiperparatiroidismo son más graves, es necesaria la cirugía. Además, la sintomatología de HIL es variable y disminuye o mejora por sí sola, aunque en algunos casos este periodo de mejoría es variable⁹. Los casos asintomáticos sin criterios quirúrgicos pueden ser tratados de manera conservadora. Las recomendaciones incluyen determinación de calcio sérico cada 6 meses, calcio y creatinina urinaria cada 12 meses y monitoreo de la densidad mineral ósea (incluido radio distal, un sitio importante del hueso cortical) cada 1 - 3 años⁸.

El tratamiento médico es útil en casos de pacientes sintomáticos no aptos o que rechazan la cirugía. Este manejo incluye el uso de calcimiméticos y evitar los diuréticos, particularmente las tiazidas, consumo de mayor cantidad de líquidos, deambulación, moderación del consumo de calcio dietético y evitar el uso de suplementos de calcio o vitamina D¹⁰. Los calcimiméticos están indicados en el tratamiento del hiperparatiroidismo secundario, pero, aunque parece ser una alternativa prometedora a la cirugía, su papel en el tratamiento del HIL no está claramente definido. La activación del receptor sensor de calcio por los calcimiméticos reduce tanto la secreción de PTH como la hiperplasia de las glándulas, antagonizando los efectos del litio. Sin embargo, no funciona en todos los casos¹³.

En los pacientes con HIL que no puedan abandonar el tratamiento con litio, así como aquellos casos en que la condición persiste luego de discontinuar el fármaco, las indicaciones quirúrgicas son similares

a las del hiperparatiroidismo primario, aunque no están estrictamente definidas. La recomendación general es que todos los pacientes con indicaciones deben ser sometidos a paratiroidectomía². Puede reservarse como tratamiento de segunda línea en casos de HIL resistente o después del resurgimiento del hiperparatiroidismo luego de la interrupción del tratamiento con calcimiméticos. La resección de la mayoría de las glándulas es curativa en cerca del 90% de los casos¹⁴. La principal complicación es el hipoparatiroidismo permanente. La mayoría de los pacientes experimentan hipocalcemia postoperatoria leve y transitoria, pero solo aquellos con enfermedad esquelética extensa pueden desarrollar hipocalcemia prolongada secundaria a la desmineralización¹⁰.

Aún no está claro si el HIL causa hiperplasia de cuatro glándulas o promueve el crecimiento de adenomas paratiroides preexistentes⁹. Es necesario tener cuidado al seleccionar el tratamiento quirúrgico, debido a la heterogeneidad de las lesiones observadas en el HIL¹. Los resultados de la cirugía a largo plazo son pobres, con un porcentaje de recidivas alrededor de 42%, lo que sugiere que algunos casos de adenoma paratiroideo son en realidad enfermedad paratiroidea multiglandular no diagnosticada. Esto también puede estar asociado con la duración del tratamiento¹⁵.

Algunos pacientes pueden presentar adenomas, que parecen corresponder a tumores paratiroides que aparecen de forma independiente, por lo tanto, la mayoría de estos casos son glándulas hiperfuncionantes. Además, continuar el tratamiento con litio puede ser un factor de riesgo para la aparición de adenomas al estimular la multiplicación de las células paratiroides⁷. Para aquellos casos que presentan hiperplasia generalizada, el tratamiento quirúrgico suele ser la resección de la mayoría de tejidos paratiroides, como ocurrió en esta paciente.

La evidencia indica que detener el tratamiento con litio en cualquier caso con hipercalcemia o aumento de las concentraciones de PTH puede controlar la afección paratiroidea, en especial

en aquellos pacientes tratados por largo tiempo⁹. La interrupción puede mejorar la sintomatología endocrina, pero el riesgo de recaída de la patología psiquiátrica aumenta hasta 28 veces⁶. Se debe tener en cuenta el riesgo de recaída de los síntomas psiquiátricos después de suspender el tratamiento y es necesario aconsejar de forma adecuada a los pacientes. Las decisiones de diagnóstico y tratamiento deben ser individualizadas según la situación particular de cada caso^{3,6}.

CONCLUSIÓN

El HIL es relativamente común en pacientes con trastorno bipolar y tratados durante más de 10 años. El tratamiento puede favorecer el desarrollo de hiperplasia y adenomas de las glándulas paratiroides. La fisiopatología de esta condición es incierta, pero parece estar asociada tanto a exacerbación de hiperparatiroidismo preexistente como a enfermedad multiglandular. El manejo es un desafío. La interrupción del tratamiento es difícil y no lleva a normalización de las concentraciones séricas de calcio y PTH en algunos casos. La paratiroidectomía puede ser curativa, pero en algunos casos puede ser útil el tratamiento con calcimiméticos.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Ibrahim Y, Mohamed SE, Deniwar A, Al-Qurayshi ZH, Kandil E. Lithium-associated hyperparathyroidism: a pooled analysis. *ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec* 2015;77:273-280.
- Broome JT, Solorzano CC. Lithium use and primary hyperparathyroidism. *Endocr Pract* 2011;17 Suppl 1:31-35.
- Kandil E, Dackiw AP, Alabbas H, Abdullah O, Tufano AP, Tufano RP. A profile of patients with hyperparathyroidism undergoing lithium therapy for affective psychiatric disorders. *Head Neck* 2011;33:925-927.
- Mallette LE, Khouri K, Zengotita H, Hollis BW, Malini S. Lithium treatment increases intact and midregion parathyroid hormone and parathyroid volume. *J Clin Endocrinol Metab* 1989;68:654-660.
- Barczyński M, Bränström R, Dionigi G, Mihai R. Sporadic multiple parathyroid gland disease--a consensus report of the European Society of Endocrine Surgeons (ESES). *Langenbecks Arch Surg* 2015;400:887-905.
- Saunders BD, Saunders EF, Gauger PG. Lithium therapy and hyperparathyroidism: an evidence-based assessment. *World J Surg* 2009;33:2314-2323.
- Shapiro HI, Davis KA. Hypercalcemia and "primary" hyperparathyroidism during lithium therapy. *Am J Psychiatry* 2015;172:12-15.
- Kuman Tunçel Ö, Akdeniz F, Özbek SS, Kavukçu G, Ünal Kocabaş G. The Effects of lithium on calcium and parathormone levels: A cross-sectional study with healthy controls. *Turk Psikiyatri Derg* 2019;30:163-171.
- Oberger Marques JV, Moreira CA. Primary hyperparathyroidism. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2020;34:101514.doi: 10.1016/j.berh.2020.101514.
- Siyam FF, Deshmukh S, Garcia-Touza M. Lithium-associated hyperthyroidism. *Hosp Pract (1995)* 2013;41:101-104.
- Kedarisetty S, Fundakowski C, Ramakrishnan K, Dadparvar S. Clinical value of Tc99m-MIBI SPECT/CT versus 4D-CT or US in management of patients with hyperparathyroidism. *Ear Nose Throat J* 2019;98:149-157.
- Bossert I, Chytiris S, Hodolic M, Croce L, Mansi L, Chiovato L, Mariani G, Trifirò G. PET/CT with 18F-Choline localizes hyperfunctioning parathyroid adenomas equally well in normocalcemic hyperparathyroidism as in overt hyperparathyroidism. *J Endocrinol Invest* 2019;42:419-426.
- Sloand JA, Shelly MA. Normalization of lithium-induced hypercalcemia and hyperparathyroidism with cinacalcet hydrochloride. *Am J Kidney Dis* 2006;48:832-837.
- Liu ME, Qiu NC, Zha SL, Du ZP, Wang YF, Wang Q, Chen Q, Cen XX, Jiang Y, Luo Q, et al. To assess the effects of parathyroidectomy (TPTX versus TPTX+AT) for secondary hyperparathyroidism in chronic renal failure: A systematic review and meta-analysis. *Int J Surg* 2017;44:353-362.
- Norlén O, Sidhu S, Sywak M, Delbridge L. Long-term outcome after parathyroidectomy for lithium-induced hyperparathyroidism. *Br J Surg* 2014;101:1252-1256.