

Nota clínica

Adenoma paratiroideo asociado a tratamiento prolongado con litio

C. MORILLAS ARIÑO, M. JORDÁN LLUCH, E. SOLÁ IZQUIERDO, M. SERRA CERDÁ, S. GARZÓN PASTOR, M. GÓMEZ BALAGUER Y A. HERNÁNDEZ MIJARES

Sección de Endocrinología. Hospital Universitario Dr. Peset. Valencia.

El hiperparatiroidismo inducido por litio es una causa poco frecuente de hipercalcemia. Normalmente es una situación reversible que remite tras suspender el tratamiento, aunque, en un grupo reducido de pacientes, la estimulación continuada de las glándulas paratiroides conlleva la formación de adenomas. Presentamos un caso de hiperparatiroidismo asociado a tratamiento prolongado con litio.

PARATHYROID ADENOMA AND LITHIUM THERAPY

Lithium-induced primary hyperparathyroidism is an uncommon etiology of hypercalcemia. It is usually reversible after discontinuing treatment. Nevertheless, in a small group of patients, parathyroid continued stimulation induces the formation of adenomas. We report a patient with hyperparathyroidism associated to prolonged lithium therapy.

Key words: Hypercalcaemia. Hyperparathyroidism. Lithium therapy. Parathyroid adenoma.

INTRODUCCIÓN

El hiperparatiroidismo inducido por litio es una causa poco frecuente de hipercalcemia^{1,2}, que se puede explicar porque el litio altera la dinámica de secreción de parathormona (PTHi)³. Normalmente es una situación reversible, volviendo a la normalidad las cifras de calcemia y parathormona (PTHi) al discontinuar el tratamiento con litio. Sin embargo, en un grupo reducido de pacientes, la estimulación continuada de las glándulas paratiroides puede conducir a hiperplasia de las células paratiroides o a la formación de adenomas^{1,2}. En algunos pacientes, la persistencia de hipercalcemia durante el tratamiento prolongado con litio se acompaña de deterioro de la función renal⁴. Generalmente se trata de adenomas en hiperparatiroidismos de aparición temprana tras el inicio de tratamiento con litio y de hiperplasia en hiperparatiroidismos tardíos. Presentamos un caso de hiperparatiroidismo por adenoma asociado a tratamiento prolongado con litio, asociado a deterioro de la función renal.

CASO CLÍNICO

Varón de 39 años con historia de trastorno esquizoafectivo de 13 años de evolución, en tratamiento con carbonato de litio durante más de 10 años, que ingresó por hallazgo en una analítica de control de cifras de calcio de 14,9 mg/dl (valores normales: 8,1-10,4). Durante los 13 años previos de evolución del proceso, las cifras de calcemia y función renal de los controles analíticos anuales fueron normales. El paciente refería en los 6 meses previos al ingreso sensación de náusea frecuente, anorexia y pérdida de peso no cuantificada. Desde hacía dos años presentaba poliuria-polidipsia. No refería antecedentes familiares de enfermedad endocrinológica ni alteraciones del metabolismo fosfocálcico.

En la exploración física se encontraba consciente y orientado. La palpación del cuello era normal. La presión arterial (PA) era de 130/75 mmHg y la frecuencia cardíaca (FC) de 80 lat/min. La auscultación cardiopulmonar y la exploración abdominal fueron normales. Los datos de laboratorio mostraron: calcio 14,2 mg/dl (valores normales: 8,1-10,4); fosfato 2,7 mg/dl (2,7-4,5); magnesio 2,4 mEq/l (1,8-2,9); creatinina 1,9 mg/dl (0,6-1,1); valores de litio 0,4 mEq/l (en rango terapéutico); PTHi 184 pg/ml (10-55); TSH 3,04 µU/ml (0,35-5,5), T4 libre 1,3 ng/dl

Correspondencia: Dr. C. Morillas Ariño.
Avda. Aragón, 13, bloque 2, Esc. A, pta 2. 46010 Valencia.

Manuscrito recibido el 24-05-2001 y aceptado para su publicación el 22-10-2001.

Palabras clave: Hipercalcemia. Hiperparatiroidismo. Terapia con litio. Adenoma paratiroideo.

(0,8-1,8); excreción urinaria de calcio 300 mg/24 h (< 300) y fosfato 388 mg/24 h (700-1.500). En la gammagrafía paratiroidea de sustracción con talio-tecnecio se detectó un área de hipercaptación focal en el polo inferior derecho coincidente con un nódulo de 26,3 mm que coincidía con una calcificación heterogénea en la ecografía.

Se inició tratamiento con fluidos (cloruro sódico 0,9%) y diuréticos (furosemida) i.v., persistiendo cifras de calcio elevadas con escasa sintomatología de síndrome hipercalcémico, por lo que se asociaron bifosfonatos orales y prednisona, tras lo cual se objetivó una ligera disminución de la hipercalcemia. Se programó para paratiroidectomía de paratiroides inferior derecha (tras revisión cervical) un mes más tarde. Durante la intervención, por dificultades quirúrgicas, se realizó hemitiroidectomía D. La biopsia extemporánea informó de nódulo de 2 cm de diámetro con aparente cápsula y tractos fibrosos en los cuales se apreciaban formaciones quísticas. El examen histológico reveló un adenoma con predominio de células principales, múltiples quistes con rotura, hemorragia e inflamación granulomatosa reactiva; el tejido tiroideo no presentaba cambios histológicos relevantes. En los días siguientes a la intervención se objetivó una normalización de los valores de PTH y calcio.

COMENTARIO

El carbonato de litio es un fármaco ampliamente utilizado en la psicosis maníaco-depresiva. Tras varios años de tratamiento, un 10% de los pacientes presenta elevación de los valores de PTHi y calcio total, y un 40% presenta cifras de calcio iónico por encima del rango normal¹. Al igual que en el hiperparatiroidismo primario, los hallazgos histopatológicos pueden ser hiperplasia o adenoma.

El mecanismo por el cual el litio causa hiperparatiroidismo secundario ha sido muy estudiado. En trabajos realizados *in vitro* se ha demostrado que el litio induce aumento de la secreción de PTH al disminuir la sensibilidad de las células paratiroideas a los cambios extracelulares de los valores de calcio por un mecanismo no del todo conocido^{1,2,5}. Además, induce un aumento de la masa global de células paratiroideas^{7,8}. *In vivo*, diversos estudios coinciden con los anteriores en que el litio causa hipercalcemia por estimulación directa de la secreción de PTH, así como por la disminución de la excreción renal de calcio^{2,6}.

Al estar las cuatro glándulas expuestas al estímulo del litio, estas alteraciones deberían ocasionar cambios de hiperplasia más que adenomas, sin embargo, en un número apreciable de casos se ha descrito la formación de adenomas². Este punto ha sido motivo de una importante controversia, apuntándose que el litio podría actuar desencadenando o acelerando el crecimiento de un adenoma preexistente, en cuyo caso el tratamiento estaría desenmascarando un hiperparatiroidismo primario latente². A este respecto, se ha esta-

blecido la hipótesis de que la duración del tratamiento con litio podría ser el dato que ayudaría a orientar la enfermedad subyacente⁷. En pacientes con hiperparatiroidismo de aparición temprana, el litio tendría una acción desencadenante y el hallazgo anatomopatológico más probable sería un adenoma^{2,7}. Sin embargo, en pacientes con hiperparatiroidismo tardío, lo más probable sería encontrar hiperplasia, al haber estado las glándulas expuestas de forma global durante mucho tiempo a la acción del tratamiento^{2,7}. No obstante, existen casos de adenomas en hiperparatiroidismo tardío asociado a tratamiento con litio. Una explicación a este fenómeno sería la posibilidad de que el litio sirva como mitógeno y promueva la formación del tumor². De hecho, existen datos en estudios recientes que demuestran un aumento del ADN en las células adenomatosas, así como en el tejido hiperplásico, que no se encuentra en las células paratiroideas normales^{2,6}. Por otra parte, es posible que la hiperplasia conlleve, a la larga, la formación de adenomas².

El caso que hemos presentado está en el centro de la discusión, al tratarse de un hiperparatiroidismo asociado a litio de aparición tardía y debido a un adenoma. Las últimas hipótesis apuntarían al tratamiento con litio como el agente causal (hiperparatiroidismo secundario). Sin embargo, creemos que los datos disponibles son insuficientes para descartar por completo la posibilidad de una alteración histológica previa.

BIBLIOGRAFÍA

1. Celis G, Fiter M, Latorre X, Llevaria C. Oxyphilic parathyroid adenoma and lithium therapy. *Lancet* 1998;352:1070.
2. Abdullah H, Bliss R, Guinea AI, Delbridge L. Pathology and outcome of surgical treatment for lithium associated hyperparathyroidism. *Br J Surg* 1999;86:91-3.
3. Haden ST, Stoll AL, McCormick S, Scott J, Fuleihan G el-H. Alterations in parathyroid dynamics in lithium-treated subjects. *J Clin Endocrinol Metab* 1997;82:2844-8.
4. Bendz H, Sjodin I, Toss G, Berglund K. Hyperparathyroidism and long-term lithium therapy a cross-sectional study and the effect of lithium withdrawal. *J Intern Med* 1996;240:357-65.
5. Mark TW, Shek CC, Chow CC, Wing YK, Lee S. Effects of lithium therapy on bone mineral metabolism: a two-year prospective longitudinal study. *J Clin Endocrinol Metab* 1998;83:3857-9.
6. Bendz H, Sjodin I, Toss G, Berglund K. Hyperparathyroidism and long term lithium therapy. A cross sectional study and the effect of lithium withdrawal. *J Intern Med* 1996;240:357-65.
7. Nordenstrom J, Strigard K, Perbeck L, Willems J, Bagedahl-Strindlund M, Linder J. Hyperparathyroidism associated with treatment of manic-depressive disorders by lithium. *Eur J Surg* 1992;158:207-11.
8. Mallette LE, Khoiuri K, Zengotita H, Hollis BW, Malini S. Lithium treatment increases intact and midregion parathyroid hormone and parathyroid volume. *J Clin Endocrinol Metab* 1989;68:654-60.