

PTH, AMP CICLICO E HIDROXIPROLINA. APORTACION DIAGNOSTICA EN LA HIPERCALCIURIA E HIPERPARATIROIDISMO PRIMARIO

P. BARCELÓ, R. NOVILLO, A. COVARSI, M. BRASSESCO, G. DEL RIO

Fundación Puigvert. Universidad Autonoma. Barcelona. Espanha.

RESUMO

O diagnóstico diferencial entre o hiperparatiroidismo primário e a hipercalcúria idiopática torna-se por vezes difícil em termos clínicos. Nestas circunstâncias, e partindo do estudo de 10 doentes com HPP e outros 10 com hipercalcúria idiopática, os autores concluem que os doseamentos de paratormona, AMP cíclico urinário, constituem um valioso aporte laboratorial susceptível de facilitar o diagnóstico etiológico preciso embora se verifiquem algumas sobreposições algo confusas e difíceis de explicar.

SUMMARY

PTH, cyclic AMP and hydroxyproline. Diagnostic relevance in hypercalciuria and primary hyperparathyroidism

The clinical differentiation between primary hyperparathyroidism and idiopathic hypercalciuria is sometimes misleading. Therefore, in order to establish a precise diagnosis of these disorders, the authors have studied the laboratory parameters pertaining to 10 patients with PHP and 10 patients with idiopathic hypercalciuria. The conclusion was drawn that the laboratory evaluation of parathormone, fasting or post calcium overload levels of urinary cyclic AMP and of hydroxyproline could help making the diagnostic though still some unexplained and conflicting results were met with.

INTRODUCCIÓN

La descripción del hiperparatiroidismo primario — (HPP) como enfermedad ósea (quistes óseos y tumores pardos) no queda corroborada con la semiología que presentan los pacientes procedentes de unidades metabólicas, medicina interna o servicios de urología-nefrología. La litiasis renal recidivante suele ser la manifestación clínica más frecuente de la hiperfunción paratiroidea primaria.¹ La eliminación reiterada de cálculos no difiere en esta enfermedad de la llamada litiasis renal idiopática.² La composición de los cálculos no aporta tampoco datos diagnósticos específicos que permitan diferenciar la etiología de la litiasis. En el hiperparatiroidismo primario los cálculos suelen ser de fosfato cálcico, oxalato cálcico e incluso de fosfocarbonato o fosfatoamónico magnésico y en la litiasis renal idiopática la composición de los cálculos no difiere substancialmente de la propia del hiperparatiroidismo primario.

La introducción de estudios metabólicos³ en la litiasis renal recidivante ha permitido separar distintas enfermedades capaces de desencadenar una litiasis renal y entre ellas la más frecuente suele ser la llamada hipercalcúria idiopática. Los criterios diagnósticos para diferenciar el HPP de la hipercalcúria idiopática (absortiva o renal) incluyen la determinación del Ca-P en sangre y orina; la dosificación de la parathormona (PTH) y del AMPcíclico. La densidad ósea o la clásica radiología ósea así como otras pruebas bioquímicas más conocidas — (reabsorción tubular de fosfatos; cociente calcio creatinina, sobrecarga de calcio, etc.) son exploraciones con las que se intenta confirmar la presencia de un HPP.^{4, 5}

Todo ello indica que a pesar de la determinación de la PTH resulta difícil, en algunos casos, separar la etiología de

HPP de algunas formas de hipercalcúria idiopática, máxime en la de origen renal cuya pérdida primitiva de este ión por el túbulo puede acarrear un estímulo secundario de la PTH, disminución de la densidad ósea y fases de hipercalcemia. El estudio bioquímico puede ser idéntico al de HPP. Por otra parte la falta de radicales específicos para determinar la PTH aporta un nuevo escollo en su diagnóstico que se acrecenta al intentar diferenciar un HPP normocalcémico de algunas hipercalcúrias con hiperfunción paratiroidea secundaria.

El propósito de nuestro trabajo es el estudio y análisis de una gama de métodos diagnósticos aplicados a dos grupos de pacientes litiasicos recidivantes y que permita una ayuda práctica en la diferenciación etiológica de estos litiasicos.

MATERIAL Y METODOS

Un grupo de 20 pacientes litiasicos recidivantes; 10 con HPP y 10 con hipercalcúria idiopática son sometidos a un estudio rutinario del metabolismo Ca-P. El análisis de los métodos exploratorios se efectúa retrospectivamente a fin de establecer las diferencias más ostensibles entre el grupo de pacientes con HPP intervenidos; comprobándose histológicamente un adenoma o hiperplasia primaria de paratiroides⁶ con normalización post-intervención de los parámetros bioquímicos (Ca-P) y mejoría de la enfermedad litiasica; y un segundo grupo en que se incluyen otros 10 litiasicos con hipercalcúria idiopática tratados con fosfato de celulosa⁷ o diuréticos tiacídicos.⁸

En todos los pacientes se determinó: calcemia, fosforemia, calciuria, fosfaturia de 24 horas, aclaramiento de creatinina, fosfatasas alcalinas, cociente calcio/creatinina y reabsorción tubular de fosfatos. La radiología ósea incluyó: radio de torax, manos, craneo, simple abdominal y pielografía descendente que informó de posibles lesiones óseas; del estado morfológico funcional del aparato urinario y de la presencia o ausencia de cálculos.

Técnicas de Laboratorio

Parathormona. Se empleó un antisuero de la casa Fleurus de Bélgica frente a la secuencia de aminoácidos del 34 al 84 que abarca la parte terminal de la molécula. Este antisuero presenta un neto paralelismo frente a los standards internacionales: MRC 71/324 bovino y MCR 75/549 humano y no se interfiere con la calcitonina. La técnica empleada fué la clásica de radioinmunoensayo.⁹

AMP ciclico urinario. El kit comercial de Radiochemical Centre Amersham de Inglaterra incluye el Tris/EDTA buffer proteína ligante purificada de músculo bovino y Adenosina 3', 5' ciclico fosfato. La técnica empleada es la de unión competitiva frente a una proteína ligante con especial afinidad para el AMP ciclico; la fracción libre de la ligada se separa con carbo-dextrano.¹⁰

Hidroxiprolina. A todos los pacientes les fué suministrada una dieta carente de colágeno durante los tres días previos a la recolección urinaria de 24 h. La técnica consiste en medir la hidroxiprolina total (libre y conjugada) que se fija a una resina fuertemente ácida y que intercambia cationes. Se procede después a la hidrólisis de los peptidos al mantener la muestra de 102 °C durante 16 horas en tubos herméticos. Se eluye la hidroxiprolina liberada, se colorea con el reactivo de Ehrlich y se cuantifica por espectrofotometría.

Balance calcio y fósforo. El grupo de pacientes con HPP fueron sometidos a un estudio de su balance de calcio al instaurar una dieta controlada que contiene 250 mg de calcio y 1000 mg de P durante cinco días. Cada día se recogieron muestras de sangre y orina/24 h para determinar Ca-P así como control diario del pH urinario y del equilibrio ácido-básico.¹¹

RESULTADOS

En todos los casos se recogieron los datos anamnésticos y exploratorios más comunmente asociados al HPP; litiasis renal, lesiones óseas y úlcus. En el grupo con hipercalcemia idiopática la composición de los cálculos expulsados fué de oxalato cálcico en 4 casos; fosfato y oxalato cálcico en cinco y en uno de fosfato amónico magnésico asociado a oxalato cálcico; en el HPP en 4 los cálculos fueron de oxalato cálcico; en 2 de fosfato cálcico, 1 de fosfato amónico magnésico, 2 de oxalato y fosfato cálcico y en el restante de oxalato cálcico y fosfocarbonato. Los antecedentes familiares de litiasis, dieta, forma de presentación y evolución de la litiasis no diferieron en los dos grupos. La exploración digestiva fué anodina en ambos grupos, comprobándose un úlcus duodenal inactivo en el grupo de pacientes con HPP. La urografía no reveló diferencias ostensibles entre los dos grupos; si bien en los pacientes con HPP se comprobó una nefrocalcinosis en uno y una displasia tubular en otro.

La radiología ósea (craneo, manos, simple abdominal, torax) evidenció imágenes de osteopenia o craneo apolillado tanto en los hipercalcémicos como en los con HPP. En ningún caso se observaron lesiones óseas patognomónicas de una hiperfunción paratiroidea.

La función renal medida en el aclaramiento de creatinina fué normal en todos y el estudio del Ca-P con dieta libre reveló: hipercalcemias que oscilaron entre 10,4 - 13,2 g %; hipofosforemia de 1,2 - 3 en 8 con HPP; hipercalcemia de 912 - 250 mg/24 h e hiperfosfaturia superior a 700 mg/24 h en 7 de 10 con HPP. Estos valores con una dieta controlada de 250 mg de calcio y 1 g de P practicamente no se modificaron y solo hubo una disminución importante de la calciuria en siete. En el grupo de litiasicos con hipercalcemia idiopática las calcemias oscilaron entre 9,3 y 10,4 mg %; la fosforemia fué inferior a 3,5 mg % en 3 pacientes y las calciurias fueron superiores a 300 mg/24 h en todos con hiperfosfaturias entre 1400 - 750 mg/24 h en 7. La terapéutica con fosfato de celulosa e diuréticos tiazídicos logró la disminución de las calciurias a 150 - 200 mg/24 h en 9.

La reabsorción tubular de fosfatos fué inferior al 80 % en cinco con HPP y en 2 con hipercalcemia idiopática. Las fosfatasas alcalinas estaban elevadas en 3 hipercalcémicos y 5 con HPP. El cociente Ca/creatinina osciló entre 0,15 - 0,51 en los pacientes con HPP y entre 0,13 - 0,43 en los hipercalcémicos.

PTH; AMP ciclico e Hidroxiprolina: La PTH fué determinada en 9 litiasicos con hipercalcemia y en 8 con HPP. En los primeros fué normal en 8 y estaba elevada en 1; los 8 con HPP tenían una PTH elevada 5, fué estrictamente normal en 3. La hidroxiprolina arrojó valores elevados en 6 pacientes de 7 con HPP y solo en uno de 7 hipercalcémicos mostró cifras en el dintel superior de la normalidad. El AMP ciclico fué normal en todos los casos, si bien su corrección con g/creatinina diferenció varios pacientes de los dos grupos.

La terapéutica quirúrgica con exéresis de una o dos paratiroides cuyo peso varió entre 200 y 2.015 mg comportó una normalización de los parámetros de Ca-P, una disminución muy importante hasta alcanzar valores normales en la hidroxiprolina así como valores normales en la hidroxiprolina así como valores normales de PTH salvo en un caso que persiste elevada si que se hayan constatado otras anomalías en el resto de parámetros ni una progresión o recidiva de la litiasis (Cuadro n.º 1).

CUADRO 1 Hiperparatiroidismo primario

N.º caso	Sexo	Calcemia Pre y Post	Peso e histología glandula
1	o	12 - 8,5	1650 mg Adenoma Células principales
2	o	12 - 8,8	2000 mg Adenoma Células principales
3	o	11,7 - 9,4	1980 mg Adenoma (Células prin. y oxifilas)
4	o	11,9 - 8,2	2015 Hiperplasia Células principales
5	o	12,1 - 8	200 Adenoma. Células principales
6	o	11,2 - 8,7	200; 250; 380 Hiperplasia. Células principales
7	o	11,2 - 9,5	700 mg Adenoma. Células principales
8	o	10,4 - 7,5	270 mg Adenoma. Células principales
9	o	12,6 - 8,8	1240; 242 mg Adenoma. Células principales
10	o	10,9 - 8,6	470 mg Hiperplasia Células principales

Datos relevantes de los 10 c. de HPP intervenidos

DISCUSION

En servicios nefrourológicos la clínica del HPP suele ser idéntica a la de la litiasis renal idiopática. La semiología clínica de ulcus e erosiones óseas que afectan preferentemente las falanges distales de las manos está ausente en la mayoría de casos. Solo es posible, en estos casos, su diferenciación bioquímica. El estudio del balance Ca-P, dosificación de PTH y AMP ciclico permite diferenciar el HPP de la hipercalcemia absorptiva o de la hipercalcemia renal.⁵ Las distintas formas de hipercalcemia absorptiva vieron determinadas por el aumento de absorción intestinal de calcio en todas las condiciones fisiológicas (Tipo I); solo cuando existe un aumento de calcio en la dieta (Tipo II) o si esta anómala absorción cálcica se asocia a una baja concentración de P. (Tipo III). El denominador común es un defecto (exceso) de absorción intestinal de calcio que comporta una elevación del calcio plasmático y una pérdida urinaria de este ión. La PTH está frenada y el AMP ciclico es normal o bajo. La concentración plasmática del 1α 25-dihidrocalciferol está elevada; pero sus niveles no se correlacionan con la absorción intestinal de calcio, lo que indica que además de la influencia de la vit D existen otros factores¹² que desencadenen esta hiperabsorción cálcica. En la hipercalcemia renal la pérdida de este ión por el tubulo acarrea una disminución del calcio iónico que estimula la PTH que a su vez eleva el calcio plasmático por sus acciones a nivel óseo (reabsorción ósea) e intestinal. Esta forma de hipercalcemia solo se diferencia del HPP en que hay una normocalcemia. La PTH y el AMP ciclico está elevados y puede incluso coexistir una disminución de la densidad ósea.¹³ El metabolito activo de la vit D (1α 25-dihidrocalciferol) está elevado tanto en el HPP como en la hipercalcemia renal y se correlaciona directamente con la hiperabsorción cálcica. Formas límites de HPP y de manera especial el normocalcémico, pueden remedar patrones bioquímicos propios de la hipercalcemia idiopática. La forma absorptiva pura puede cursar con hipercalcemia y en la renal hay fases de hipercalcemia asociada a una elevación secundaria de PTH y AMP ciclico. Ello explica errores diagnósticos y fracasos terapéuticos. Por otra parte un método fácil para diferenciar las dos formas de hipercalcemia se sustenta en la eliminación urinaria de AMP ciclico (μ moles/g Cr) en ayunas y después de una sobrecarga de calcio oral (1 g). El AMP ciclico

está elevado en ayunas en la forma renal y es normal en la absorptiva. El fracaso terapéutico de la hipercalcemia absorptiva condiciona la utilización de diuréticos tiazídicos que frenan la eliminación urinaria de calcio. Estos diuréticos asimismo se emplean para diagnosticar formas de HPP normocalcémicas al provocar una hipercalcemia superior a 11 mg % en el HPP e inferior a 10,6 mg % en las hipercalcemias idiopáticas. (Cuadro n.º 2)

En nuestro estudio se analizan distintos datos en dos grupos de pacientes: HPP provado e Hipercalcemia idiopática. La radiología ósea; tipo de cálculos, evolución de la enfermedad litiasica, o patología digestiva (ulcus) no aportó ningún beneficio diagnóstico. Las fosfatasas alcalinas y la reabsorción tubular de fosfatos arrojaron unos valores límites en ambos grupos si bien predominó el ascenso de las fosfatasas y el descenso de la reabsorción tubular de fosfatos en los pacientes con HPP. Hay que destacar sin embargo, que estas anomalías también se dieron en pacientes hipercalcémicos. La normalidad de la PTH en 3 HPP indica que sus niveles no deben contraindicar una exploración quirúrgica. Las cifras de PTH normales en HPP resultan difíciles de explicar. La secuencia de aminoácidos es distinta, entre la PTH humana, bovina y porcina.¹⁴ La utilización de antisueros distintos puede dar lugar a valores diferentes y solo cuando la técnica es muy cuidadosa, el antisuero va dirigido al grupo carboxilo terminal y el valor obtenido se corrige con el calcio sérico¹⁵ los resultados son fidedignos. Por otra parte Berson y Yellow han mostrado la heterogeneidad de esta hormona en el suero¹⁶ y un metabolismo anómalo en la insuficiencia renal lo que acarrea nuevas dificultades en su dosificación.

El AMP ciclico suele estar elevado en el HPP. La parathormona es un potente estímulo para este mediador. En la secreción de otras hormonas también puede estar elevado.¹⁷ Solo, en embargo, cuando la eliminación urinaria de AMP ciclico es expresada en μ moles/g creatinina adquiere su auténtico valor como método diagnóstico.¹⁰

La técnica colorimétrica de la hidroxiprolina con una cuidadosa dieta libre de colágeno, ha sido una ayuda incuestionable en nuestra experiencia; solo un caso con HPP ha arrojado valores normales y en la mayoría se ha asistido a una disminución de sus cifras post-operatorias. La sencillez de esta técnica debe ir acompañada de cuidadosas normas dietéticas y es evidente que este metabolito está aumentado en lesiones óseas.

Debe reseñarse finalmente, que en nuestro medio, el estudio del balance Ca-P con dieta controlada ha sido la exploración más fidedigna; sin embargo en este grupo no existió ningún HPP normocalcémico. En esta situación la determinación cuidadosa de la PTH y AMP ciclico resulta imprescindible así como la prueba terapéutica con diuréticos tiazídicos.

CUADRO 2 Diagnóstico diferencial hipercalcemias

	Hiperpara	Absortiva	Renal
Calcemia	↑	N	N
Fosforemia	↑	N/↑	N
PTH	↑	N/↑	↑
AMP ciclico urinário	↑	N/↑	↑
AMP ciclico Ayunas	↑	N	↑
AMP ciclico (1 g de calcio)	↑	N	↑
Calciuria Ayunas	↑/N	N	↑
Calciuria (1 g de calcio)	↑/N	↑	↑/N
Densidad ósea	N/↓	N	N/↓

Diferencias más ostensibles entre la hipercalcemia renal, absorptiva e hiperparatiroidismo.

BIBLIOGRAFIA

- MALLETTE, L. E.; BILEZIKIAN, J. P.; HEATH, D. A. y AURBACH, G. O.: Primary hyperparathyroidism. Clinical and biochemical features *Medicine*. 1974; 53: 127-146.
- PURNELL, D. C.; SMITH, L. H.; SCHOLZ, D. A.; ELVEBACK, L. R. y ARNAUD, C. P.: Primary hyperparathyroidism: A prospective clinical study. *Am. J. Med.* 1971; 50: 670-678.
- BARCELO, P. y PINTO, B.: Mineral metabolic studies in renal lithiasis en Urinary Calculi, dirigido por L. Cifuentes, A. Rapado y A. Hodgkinson. p. 149, S. Karger Basel, 1973.
- PACK, C. Y. C.; KAPLAN, R. A.; BONE, H.; TOWNSEND, J. y WATERS, O.: A simple test for the diagnosis of absorptive, resorptive and renal hypercalcemias. *N. Engl. J. Med.* 1975; 292: 497-500.
- PACK, C. Y. C.: Hypercalcemias en "Calcium Urolithiasis" Edit. AVIOLI, L. V. p. 37 *Plenum Medical Book Company*. New York, 1978.

6. COPE, O.: The story of hyperparathyroidism at the Massachusetts General Hospital. *N. Engl. J. Med.* 1966;274: 1174-1182.
7. RAPADO, A.; DELATTE, L. C.; VILARINO, J. A. y SANCHEZ-MARTIN, J. A.: Tratamiento de la hipercalciuria idiopática con fosfato sódico de celulosa. *Rev. Clin. Esp.* 1970; 119: 61-66.
8. YENDT, E. R.; GUAY, G. F. y GARCIA, D. A.: The use of thiazides in the prevention of renal calculi. *Can. Med. Assoc. Y.* 1970; 102: 614-620.
9. ARNAUD, C. D.; TSAO, H. S. y LITTLEDIKE, T.: Radio-immunoassay of human parathyroid hormone in serum. *J. Clin. Invest.* 1971; 50: 21-34.
10. NEELON, F. A.; DREZNER, M.; BIRCH, B. M. y LEBOVITZ, H. E.: Urinary cyclic adenosine monophosphate as an aid in the diagnosis of hyperparathyroidism. *Lancet* 1973; 1: 631-634.
11. BARCELO, P.; FERRE, J. y BORDES, R.: Acidosis tubular renal e hiperparatiroidismo primário. *An. Fund. Puigvert* 1975; 5: 128-133.
12. PINTO, B.: Factores reguladores del metabolismo fosfocálcico. *Litais renal* p. 215 Edit. por Salvat. Barcelona, 1976.
13. FRAME, B.; FOROOZANFAR, F. y PATTON, R. B.: Normocalcemic primary hyperparathyroidism with osteitis fibrosa. *Ann. Intern. Med.* 1970; 73: 253-257.
14. POTTS, J. T.; MURRAY, T. M.; PEACOCK, M.; TRAEGER, G. W.; KEUTMANN, H. T.; POWELL, D. y DE FTOS, L. J.: Parathyroid hormona: Sequence, Syntesis, Immunoassay studies. *Amer. J. Med.* 1971; 50: 369-379.
15. ARNAUD, C. D.; SIZEMORE, G. W.; OLDHAM, S. B.; FISCHER, J. A.; TAD, H. S. y LITTLEDIKE, E. T.: Human Parathyroid Hormone: Glandular and secreted molecular species. *Am. J. Med.* 1971; 50: 630-638.
16. BERSON, S. A. y YALOW, R. S.: Immunochemical heterogeneity of parathyroid hormone in plasma. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1968; 28: 1037-1047.
17. BALL, J. H.; KAMINSKY, N. J.; HARDMAN, J. G.; BROADUS, A. E.; SOTHERLAND, E. W. y LIDDLE, G. W.: Effects of catecholamines and adrenergic-blocking agents on plasma and urinary cyclic nucleotides in man. *J. Clin. Invest.* 1972; 51: 2124-2129.

Pedido de Separatas: Mário Brassesco
Fundacion Puigvert
Apartado 24005
Barcelona 13
Espanha