

Caso Clínico**Hiperparatiroidismo asociado a litio: reporte de dos casos****SIVAK L^{1*}, PERINOT WD², BELNICOFF, S³**

1 Nefrólogo Universitario, Docente Adscripto de Medicina Universidad de Buenos Aires, Argentina.

2 Médico Psiquiatra, Magister en Psico neuropsicofarmacología.

3 Médico Clínico, Docente Adscripto de Medicina Universidad de Buenos Aires.

GEMA (Grupo de Especialistas Médicos Asociados), Buenos Aires. Argentina.

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido: 2 de mayo de 2022

Revisión: 8 de julio de 2022

Aceptado: 1 de agosto de 2022

Palabras clave:

hiperparatiroidismo

trastorno bipolar

carbonato de litio

hipercalcemia

receptor sensible al calcio

RESUMEN

El carbonato de litio es utilizado para el tratamiento de los trastornos bipolares severos desde hace aproximadamente setenta años, a pesar de los efectos adversos renales como diabetes insípida nefrogénica y afectación de la función tiroidea, en tanto que los efectos deletéreos sobre paratiroides y el metabolismo del calcio han sido menos abordados en la práctica clínica. Los mecanismos intermedios por los que el litio regula y estabiliza el trastorno bipolar dependen de vías enzimáticas complejas a nivel neuronal que son compartidas normalmente por paratiroides y riñón y cuya interrupción afectará acciones inhibitorias críticas sobre las células principales, provocando hipercalcemia y síntesis autónoma de PTH. A nivel del riñón se incrementará la reabsorción tubular de calcio no dependiente de la carga filtrada con la consecuente hipocalciuria. La más reciente identificación de una disfunción del receptor sensible al calcio provocada por litio ha favorecido la mejor comprensión del cuadro y su terapéutica. Se presentan dos casos clínicos con enfermedad bipolar que desarrollaron hiperparatiroidismo asociado a litio luego de períodos prolongados de exposición; el primero fue tratado mediante cinacalcet lográndose la normalización de PTH y calcemia; el segundo paciente que presentaba un trastorno bipolar estabilizado logró interrumpir el litio con normalización de calcemia y PTH a los 12 meses y durante el seguimiento a largo plazo.

*Autor para correspondencia: leo.sivak@gmail.com

ABSTRACT

Keywords:

hyperparathyroidism
bipolar disorder
lithium carbonate
hypercalcemia
calcium-sensitive receptor

Lithium carbonate has been used for the treatment of severe bipolar disorders for approximately seventy years despite adverse renal effects such as nephrogenic diabetes insipidus and impaired thyroid function, while deleterious effects on parathyroids and calcium metabolism have been less addressed in clinical practice. The intermediate mechanisms by which lithium regulates and stabilizes bipolar disorder depend on complex enzymatic pathways at the neuronal level that are normally shared by the parathyroid and the kidney, and whose interruption will affect critical inhibitory actions on the principal cells causing hypercalcaemia and autonomous PTH synthesis. At the level of the kidney tubular reabsorption of calcium will increase not dependent on the filtered load with the consequent hypocalciuria. The most recent identification of a calcium-sensitive receptor dysfunction caused by lithium has favored a better understanding of the condition and its treatment. Two clinical cases with bipolar disease that developed lithium-associated hyperparathyroidism after prolonged periods of exposure are presented; the first was treated with cinacalcet, achieving normalization of PTH and calcaemia and these patients who had stabilized bipolar disorder was able to discontinue lithium with normalization of calcaemia and PTH at 12 months and during long-term follow-up.

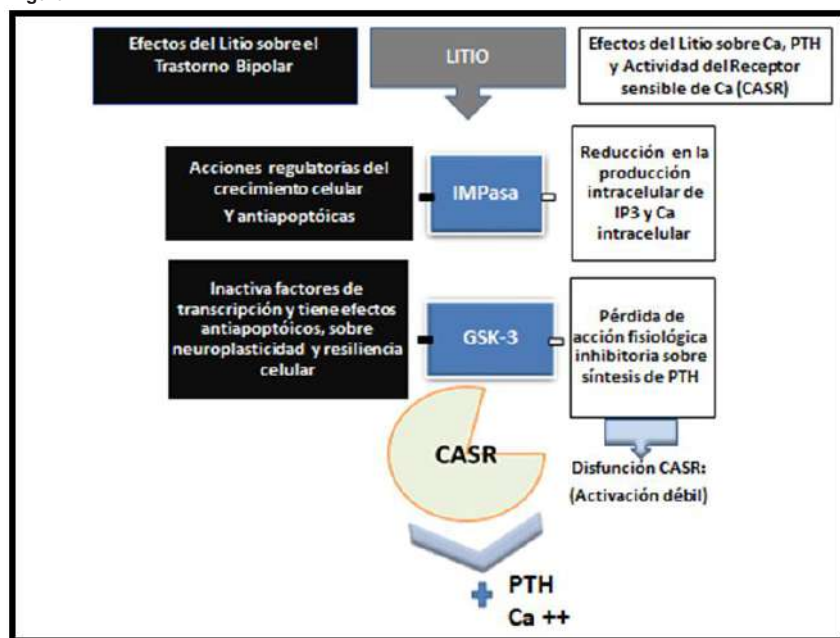
INTRODUCCIÓN

El Carbonato de litio es utilizado desde su descubrimiento por el Dr. John Cade en 1949, como primera línea de tratamiento tanto para el mantenimiento y estabilización de los trastornos bipolares severos como en episodios maníacos agudos⁽¹⁾. Las alteraciones tiroideas y renales son efectos secundarios bien conocidos de la droga, sin embargo sus acciones sobre paratiroides y el metabolismo del calcio ya descriptas en 1973, han sido menos abordadas en la práctica clínica⁽²⁾. El diagnóstico de hiperparatiroidismo asociado a litio (HAL) fue reportado inicialmente en pacientes con una media de exposición de ocho años⁽³⁾, aunque posteriormente esta correlación no ha sido confirmada⁽⁴⁾. La prevalencia de hipercalcemia en tratados con litio es del 26%^(5,6) con un riesgo relativo de 13.45 (p=0.001), y la de HAL es del 4.3 al 6.3%, significativamente superior a la prevalencia de hiperparatiroidismo de la población general (0.1 al 0.4%)⁽⁷⁾; la distribución por sexo muestra una mayor frecuencia en mujeres con una distribución de 4:1^(8,9).

El litio produce la modulación en la actividad de fosforilación de proteínas intracelulares al inhibir las enzimas inositol mono fosfatasa (IMPasa) y Glucógeno sintasa quinasa 3 (GSK-

3)^(10,11,12). Estas vías que son compartidas con el tejido paratiroideo interrumpirán acciones inhibitorias normales sobre las células principales y a nivel renal, se incrementará la reabsorción tubular de calcio con una hipocalciuria independiente de la carga filtrada. La identificación de una disfunción del receptor sensible al calcio (RSCa) y su analogía con la Hipercalcemia Hipocalciúrica Familiar por mutación del gen RSCa, han favorecido una mejor comprensión del cuadro y su tratamiento racional^(13,14,15) (Figura 1).

Figura 1



■ Mecanismos de estabilización del litio sobre el trastorno bipolar y protección neuro celular dependiente de inhibición de inositol monofosfatasa (IMPasa) y glucógeno sintasa quinasa 3 (GSK-3).

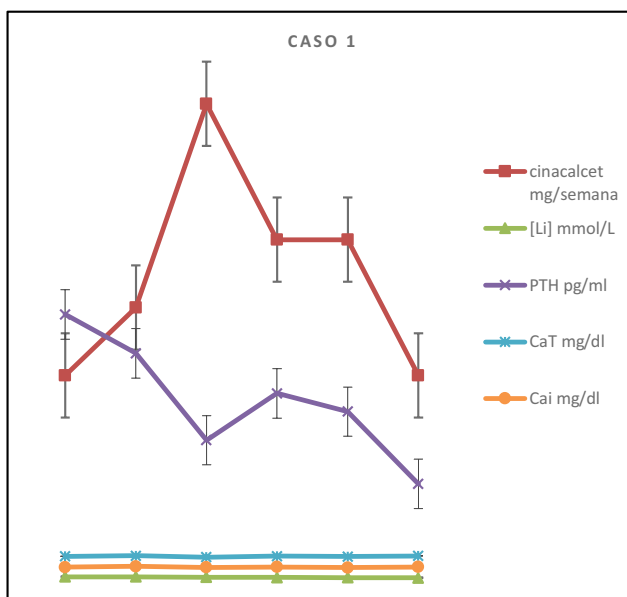
□ Respuesta del tejido paratiroidea a las inhibiciones del IMPasa provocando reducción del calcio intracelular y de GSK-3 con pérdida de la acción inhibitoria sobre la síntesis de PTH. El efecto final es la disfunción del Receptor Sensible al Calcio (CASR), con estimulación inadecuada de PTH, hipercalcemia e hiperplasia o adenoma paratiroideo.

Clinicamente HAL presenta escasas manifestaciones sistémicas y su hallazgo puede ser incidental o producto de la evaluación periódica de los pacientes bajo tratamiento con litio, se distingue del hiperparatiroidismo primario por la hipocalciuria, y respecto al hiperparatiroidismo secundario de la enfermedad renal crónica se diferencia por cursar con hipercalcemia y una función renal generalmente preservada. Los estudios complementarios (ecografía paratiroidea, centellograma Sesta-MIBI) no permiten diferenciar HAL del resto de las formas de hiperparatiroidismo, ya que puede presentarse como forma de hiperplasia o adenoma(7,16). Se presentan dos pacientes de sexo femenino con enfermedad bipolar que desarrollaron HAL luego de períodos prolongados de exposición al fármaco.

CASO CLINICO 1

Paciente de sexo femenino de 65 años, con diagnóstico de trastorno esquizoafectivo forma maniaco depresiva, y antecedentes de episodios psicóticos agudos. Recibía 1200 mg/día de carbonato de litio desde diez años previos a la consulta y entre otros antecedentes de importancia, presentaba hipotiroidismo de cinco años de evolución. Su médico psiquiatra detectó hipercalcemia con incremento de PTH dentro de los estudios de rutina, a partir de lo cual se realiza la consulta especializada. Medicación habitual: quetiapina, Lorazepam y levotiroxina. Examen físico: obesidad con BMI 29 Kg/m² sin otras particularidades. Resultados de laboratorio: creatinina sérica 0.7 mg/dl (VN 0.7-1.1 mg/dl), calcio total 10.7 mg/dl (VN 8.6-10.4 mg/dl), calcio iónico 5.6 mg/dl (VN 4.4-5.3 mg/dl), PTH 140 pg/ml (VN 15-65 pg/ml), calciuria 24 horas 59 mg (100-300 mg/24 horas). Ecografías renal y paratiroidea, centellograma paratiroideo TC-99m-SESTAMIBI normales, por lo cual el cuadro fue interpretado como causado por una

hiperplasia paratiroidea. Inicialmente se redujo dosis de litio hasta 900 mg/día, persistiendo hipercalcemia y PTH elevada. El tratamiento con cinacalcet permitió la normalización a largo plazo de la calcemia y PTH (grafico 1).



T-meses	0	3	6	12	24	48	96
cinacalcet mg/semana	0	90	120	210	150	150	90
[Li] mmol/L	1.36	1.11	1.06	0.92	0.83	0.75	0.65
PTH pg/ml	140	117	99.84	61.4	82.11	74.05	42.1
CaT mg/dl	10.7	10.1	10.4	9.8	10.2	10	10.3
Cai mg/dl	5.6	5.3	5.7	5.2	5.4	5.13	5.4

Gráfico 1. Respuesta de PTH y Calcio sérico al tratamiento con Cinacalcet en un seguimiento de 96 meses. La administración de Carbonato de litio se mantuvo con descenso de la dosis desde 1200 hasta 900 mg/día.

CASO CLINICO 2

Paciente sexo femenino de 56 años, con antecedentes de trastorno cognitivo moderado y enfermedad bipolar tratada con carbonato de litio desde los veinte años, en dosis de 900 a 1200 mg diarios. Otros antecedentes: hipertensión arterial y bocio multinodular. Medicación habitual: atenolol, carbamazepina, trifluoperazina. El examen físico mostraba como datos positivos, nódulo tiroideo palpable en lóbulo derecho sin otros hallazgos significativos. Fue referida a la consulta por su médico clínico, ante el hallazgo incidental por ultrasonido de aumento de la ecogenicidad renal y pequeñas calcificaciones corticales a nivel medular sin imagen de litiasis definida. Resultados de laboratorio: creatinina sérica 0.81 mg/dl (VN 0.7-1.1 mg/dl), Calcemia total 10.8 mg/dl (VN 8.6-10.4 mg/dl), Calcio iónico 5.81mg/dl (VN 4.4-5.3 mg/dl), PTH 122.8 pg/ml (VN 15-65 pg/ml). Ecografía de paratiroides y centellograma TC-99m-SESTAMIBI normales, hallazgos compatibles con hiperplasia paratiroidea. El estado de la enfermedad bipolar permitió interrumpir el carbonato de litio y luego de los 12 meses calcemia y PTH se normalizaron (Gráfico 2).

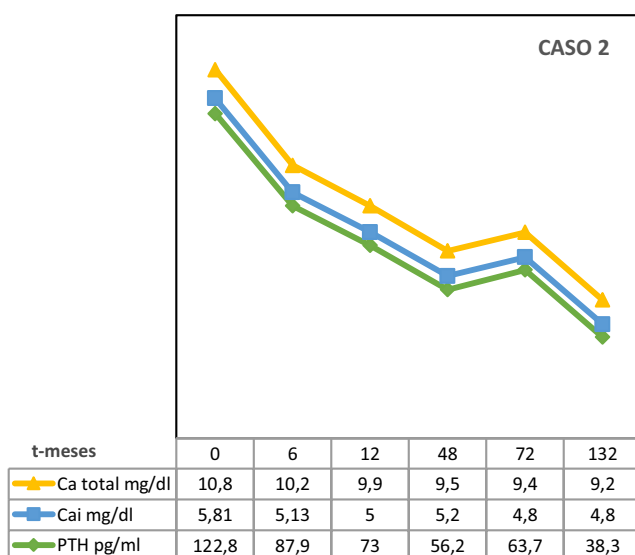


Gráfico 2. Respuesta de PTH y Calcio sérico a la interrupción de la administración de litio en un seguimiento de 132 meses.

CONCLUSIONES

Se presentan dos casos de hiperparatiroidismo asociado a litio con diferente forma de presentación clínica, modo de evolución y límites para implementar distintas estrategias terapéuticas como interrupción del fármaco en el Caso 1 con una de las formas más graves del trastorno bipolar y justificación para el uso del litio como droga de elección; el Caso 2 muestra una forma más leve, la cual permitió interrumpir el tratamiento sin riesgos para el paciente, observándose una de las formas de respuesta posibles con reversión total del HAL.

El presente escrito aporta nueva casuística a la ya publicada en

la literatura internacional desde 1973^(2,7), revisa la fisiopatología de HAL y ofrece una visión actualizada sobre su terapéutica. En base al efecto modulador sobre el RSCa y el tejido paratiroideo, las drogas calcimiméticas han sido introducidas como alternativa terapéutica^(17,18,19,20) en casos no pasibles de interrupción del litio como el Caso 1, practicar una paratiroidectomía electiva o de enfermedad residual persistente post interrupción^(4,21,22).

Las guías y la evidencia sobre el seguimiento y la prevención de HAL, recomiendan la medición regular de Calcio iónico y PTH desde el inicio de tratamiento y al menos anualmente junto al dosaje periódico para el ajuste de los niveles terapéuticos de litio^(22,23).

Conflicto de Intereses: los autores declaran no tener cualquier relación con organizaciones con intereses financieros, directos o indirectos en los temas discutidos en este manuscrito.

BIBLIOGRAFIA

1. **Cade JFJ.** Lithium salts in the treatment of psychotic excitement. *Med J Aust.* 1949; 2: 349-52.
2. **Garfinkel PE, Ezrin C, Stancer HC.** Hypothyroidism and hyperparathyroidism associated with lithium. *Lancet* 1973; 2:331-2.
3. **Oakley PW, Oakley P, Dawson AH, Whyte IM.** Lithium: Thyroid Effects and Altered Renal Handling, *Journal of Toxicology: Clin Toxicol* 2000; 38:333-7.
4. **Bendz H, Sjodin L, Toss G, Berglund K.** Hyperparathyroidism, and long-term lithium therapy – a cross sectional study and the effects of lithium withdrawal. *J Intern Med* 1999; 240: 35765.
5. **Lehmann SW, Lee J.** Lithium-associated hypercalcemia and hyperparathyroidism in the elderly: ¿what do we know? *J Affect Disord.* 2013; 146:151-7.
6. **Meehan AD, Wallin G.** Lithium-Associated Hypercalcemia: Pathophysiology, Prevalence, Management. *World J Surg.* 2018; 42:415-24.
7. **Szalat A, Mazeh H, Freund HR:** Lithium-associated hyperparathyroidism: report of four cases and review of the literature. *Eur J Endocrinol.* 2009; 160:317-23.
8. **Melton LJ 3rd.** Epidemiology of primary hyperparathyroidism. *J Bone Miner Res.* 1991; Suppl 2: S25-30; discussion S31-2.
9. **Haden ST, Brown EM, Hurwitz S et al.** The effects of age and gender on parathyroid hormone dynamics. *Clinical Endocrinology.* 2000; 52:329-38.
10. **Brown KM, Tracy DK.** Therapy Lithium: the pharmacodynamic actions of the amazing ion. *Psychopharmacology.* 2013; 3:163-76.
11. **Belmaker RH, Agam G, Lenox RH.** Neurobiology and Pharmacotherapy of Bipolar Disorder. In: Sibley DR, Hanin I, Kuhar M, Skolnick P, Editors. *Handbook of contemporary*

- neuropharmacology. New York: Wiley; 2007. pp. 859–875.
12. **Gawryluk JW, Trevor L.** Signal Transduction Pathways in the Pathophysiology of Bipolar Disorder Young Behavioral Neurobiology of Bipolar Disorder and its Treatment. In: Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2011. P 139-166.
 13. **Brown E.M., MacLeod R.J.** Extracellular calcium sensing and extracellular calcium signaling. *Physiol. Rev.* 2001; 81:239-97.
 14. **Hofer AM, Brown EM.** Extracellular calcium sensing and signaling. *Nat Rev. Molec Cell Biol* 2003; 4:530-8.
 15. **Andrade Navarro MT, Pérez González E, Cantos Pastor V.** Familial hypocalciuric hypercalcemia: A case report. *Arch Argent Pediatric*, 2018; 116:e757-e761.
 16. **Melton LJ.** Epidemiology of primary hyperparathyroidism. *J Bone Miner Res.* 3 ed. Suppl 2: S25-30; discussion S31-2. 1991 oct; 6.
 17. **Dixon M, Luthra V, Todd C.** Use of cinacalcet in lithium-induced hyperparathyroidism. *BMJ Case Reports.* doi.org/10.1136/bcr-2018-225154.
 18. **Riccardi D, Brown EM.** Physiology and pathophysiology of the calcium sensing receptor in the kidney. *Am J Physiol Renal Physiol.* 2010; 298:F485-99.
 19. **Sloand JA, Shelly MA.** Normalization of lithium-induced hypercalcemia and hyperparathyroidism with cinacalcet hydrochloride. *AJKD* 2006; 48:832-7.
 20. **Gregoor PS, de Jong GMT.** Lithium hypercalcemia, hyperparathyroidism, and cinacalcet. *Kidney Int.* 2007; 71:470.
 21. **McKnight RF, Adida M, Budge K, Stockton et al.** Lithium toxicity profile: a systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2012. 379:721-28.
 22. **Saunders BD, Saunders EF, Gauger PG.** Lithium therapy and hyperparathyroidism: an evidence-based assessment. *World J Surg.* 2009; 33:2314-23.
 23. **Felicity N, Ommen K Mammen, Ingeborg Wilting et al.** The International Society for Bipolar Disorders (ISBD) consensus guidelines for the safety monitoring of bipolar disorder treatments. 2009; 11:559-95.
-

