

Caso clínico: hipoparatiroidismo primario con registro de PTH normal en un ovejero alemán.

Case report: primary hypoparathyroidism with a normal plasmatic PTH level in a german shepherd dog.

Héctor del Riego¹ MV DMV, Joaquín Illanes² MV DMV, Néstor Suárez³.

Recibido : 05 Marzo 2012.
Aceptado: 14 Mayo 2012.

Resumen

Se presenta el caso de un canino Ovejero Alemán, hembra esterilizada, de 11 años, que fue atendida en el Hospital Veterinario de Santiago por convulsiones, debilidad y temblores musculares de curso de varias semanas. En los análisis de sangre se observó hipocalcemia severa e hiperfosfatemia, en ausencia de azotemia. El nivel de PTH plasmático resultó en el límite inferior del rango. Se descartaron otras causas de hipocalcemia. Luego de la instauración de las medidas terapéuticas, en base a suplementar calcitriol y calcio, la signología desapareció completamente.

Palabras claves: Hipoparatiroidismo, hipocalcemia, PTH.

Summary

It is presented the clinical case of a German Shepherd, female, spayed of 11 years old, who was attended in the Hospital Veterinario de Santiago for seizures, weakness and muscular shivering with a clinical course of several weeks. In the blood works, it was noted a severe hypocalcemia and hyperphosphatemia without azotemia. The plasmatic PTH level was in the lower normal range. Other causes of hypocalcemia were ruled out. After of the therapeutic maneuvers, with calcitriol and calcium, the clinical signs disappeared completely.

Key words: Hypoparathyroidism, Hypocalcemia, PTH.

Introducción

La hipocalcemia basada en el nivel de calcio total (tCa) es una anormalidad observada con frecuencia, describiéndose en un 13,5% de los perfiles bioquímicos en un estudio clínico.¹ Basado en el valor de tCa, la hipocalcemia se define como la concentración plasmática de calcio menor de 8,0 mg/dL.^{2,3} Cuando se utiliza el valor de calcio ionizado (iCa), la condición de hipocalcemia corresponde a valores menores de 5,0 mg/dL (1,25 mmol/L).^{2,3} La manifestación de la signología clínica requiere de valores bastante menores: 6 mg/dL de tCa y 0,7 mmol/L de iCa.³ El tCa bajo 4 mg/dL con frecuencia resulta fatal.³ Los principales signos de la hipocalcemia, corresponden a temblores musculares, fasciculaciones, jadeos y convulsiones.^{2,3}

En un reporte, del total de pacientes que consultan debido a convulsiones, el 11% (97 casos de 877) corresponde a trastornos metabólicos o tóxicos (convulsiones reactivas); dentro de estos, en sólo un 5% (0,5% del total) la causa subyacente de la convulsión correspondió hipocalcemia.⁴

Los diagnósticos diferenciales más importantes para la hipocalcemia corresponden a error de laboratorio, hipoalbuminemia, escisión quirúrgica de la paratiroides, enemas de fosfato, fallo renal agudo y crónico, eclampsia, malabsorción, pancreatitis grave e hipoparatiroidismo primario.^{3,5}

El diagnóstico de hipoparatiroidismo (HoPT) primario se realiza por exclusión.³ Se ha sugerido

¹ Médico Veterinario Internista y Responsable del Área de Medicina Interna, Nefrourología y Oncología del Hospital Veterinario de Santiago.

² Médico Veterinario Internista y Responsable del Área de Endocrinología del Hospital Veterinario de Santiago.

³ Médico Veterinario Internista y Responsable del Área de Neurología del Hospital Veterinario de Santiago.

que el hipoparatiroidismo es el único diagnóstico posible frente a una combinación de concentración sérica de calcio reducida, concentración sérica de fósforo aumentada, ausencia de azotemia y concentración sérica de PTH (relativa o absoluta) disminuida.^{3,6} Sin embargo, en la serie de Feldman, la PTH estuvo reducida o indetectable en todos los perros estudiados.^{3,5} Los registros de PTH reducida o en el rango bajo, podrían ocurrir si el método de análisis empleado es muy sensible.³

Las pruebas comerciales disponibles para medición de PTH intacta humana, pueden ser utilizadas en perros y gatos si han sido validadas.^{3,7}

El HoPT primario se define como la deficiencia de PTH; en humanos se incluye también la alteración en su acción sobre el órgano blanco, situación no descrita en perros.⁷ La enfermedad se presenta a cualquier edad; el perro más joven tenía seis semanas y el más geronte 13 años, con una edad promedio de 4,8 años y un 60% de los casos correspondían a hembras.³ Las razas más identificadas fueron Poodle toy, Labrador, Schnauzer miniatura, Pastor Alemán y Terriers.^{3,7} El pronóstico, con una atención médica adecuada, es excelente; el 87% de los pacientes vivió más de 5 años luego del diagnóstico.^{3,5}

En las biopsias de paratiroides en perros con HoTH, se describió paratiroiditis linfocítica en siete perros.⁸ En la serie de Feldman, se describen 10 casos más.³ En humanos, se detectaron anticuerpos anti-tejido tiroideo, lo que condujo a pensar en un origen autoinmune; un mecanismo inmunomediado tal vez explique la condición en animales pequeños.³

El objetivo de este reporte es describir los signos clínicos, criterios diagnósticos, tratamiento y la evolución de un paciente con diagnóstico de hipoparatiroidismo primario. Posteriormente, se discutirán las razones que podrían explicar el hecho de haber obtenido un valor de PTH dentro de rango normal.

Caso clínico

Antecedentes: La paciente corresponde a un canino Ovejero Alemán, hembra, esterilizada, de 11 años de edad y 29 kilos de peso.

Motivo de consulta: Se presenta porque hace un mes presenta debilidad, temblores y convulsiones.

Anamnesis remota: Manejos sanitarios al día, vive en casa, sin otros perros, sin enfermedades previas de consideración, consume alimento extruido comercial como dieta única, sin problemas aparentes.

Anamnesis actual: Hace aproximadamente seis meses muestra debilidad generalizada, temblores y "calambres". Al inicio, estos signos se manifestaban después de realizar ejercicio; luego de un período de descanso volvía a su condición normal. Hace un mes, ha presentado "convulsiones generalizadas", sin pérdida de conciencia, que actualmente tienen una frecuencia de siete a 10 por día. Ha consultado en dos clínicas, en donde recibió diversos medicamentos, incluidos anticonvulsivantes, sin obtener mejoría. El propietario también, menciona que hace un par de semanas, la paciente consume más agua de lo normal y orina volúmenes mayores a los normales y que la orina tiene olor muy fuerte. No se le han realizado exámenes complementarios. Es importante mencionar que la paciente ha estado con hiporexia, por al menos, dos semanas anteriores a la consulta.

Examen Físico General: La paciente presentaba condición corporal 2,5/5, depresión mental leve, mucosas rosadas y secas, tiempo de llenado capilar de un segundo, auscultación cardiopulmonar normal, palpación abdominal normal, 6% de deshidratación, frecuencia cardíaca de 120 latidos por minuto, frecuencia respiratoria de 20 ciclos por minuto.

Examen Físico Específico: De las anormalidades al examen neurológico, los hallazgos fueron los siguientes: tetra ataxia-tetra paresia ambulatoria, flexión intermitente de los cuatro miembros, déficit de las pruebas de salto, tendencia a la hiperreflexia, dolor paravertebral lumbar leve. Durante la evaluación neurológica, la paciente presenta una convulsión parcial compleja con generalización secundaria.

Con esta información, se generan los siguientes diagnósticos diferenciales para los signos neurológicos: encefalitis por virus distemper, meningoencefalitis granulomatosa y neoplasia encefálica. Para explicar los signos urinarios se establecieron los siguientes diagnósticos diferenciales: pielonefritis crónica, cistitis bacteriana e insuficiencia renal crónica.

Exámenes solicitados: A partir de los diagnósticos diferenciales, se establece el requerimiento del siguiente panel de exámenes: Hemograma completo, perfil bioquímico, electrolitos séricos, urianálisis con urocultivo y antibiograma, ecografía abdominal, PCR de distemper e IgM distemper.

Resultados: En el hemograma se observa leucocitosis por neutrofilia (Tabla 1). En el perfil bioquímico se observa hiperfosfatemia, hipocalcemia severa, NUS levemente bajo y

aumento leve de ALT (Tabla 2). En el urianálisis se observa densidad urinaria de 1.018, leucocitos tres a cinco por campo y bacterias en regular cantidad (Tabla 3). El urocultivo y antibiograma muestra un crecimiento de *Escherichia coli* sensible a cefadroxilo, gentamicina y enrofloxacin. La ecografía abdominal determinó cistitis con sedimento urinario moderado, con riñones de aspecto inflamatorio leve. El PCR de distemper y el IgM distemper fueron negativos.

Tabla 1. Hemograma. Se destacan en rojo los valores alterados.

Análisis	Valor	Referencia
Hematocrito	52,3	37,0-55%
Hemoglobina	16,1 g/dL	11,51-8
VCM	67 fL	60-77
CHCM	30,9 g/dL	28,5-36,5
Reticulocitos	31,4x10 ³ /uL	30-60
Eosimófilos	0/uL	140-1.100
Segmentados	16.613/uL	4.100-9.300
Linfocitos	2.871/uL	1.300-3.900
Monocitos	1.026/uL	80-850
Plaquetas	189.000/uL	140.000-550.000

Laboratorio Veterinario Vet lab. Santa Rosa 1934. Santiago de Chile.

Tabla 2. Perfil bioquímico con electrolitos. Se destacan en rojo los valores alterados.

Análisis	Valor	Referencia
Glucosa	57,5 mg/dL	70-118
Colesterol	182,0 mg/dL	170-230
Albúmina	3,0 g/dL	2,8-3,6
Globulina	3,0 g/dL	3,3-4,0
Fósforo	8,1 mg/dL	3,6-5,3
Calcio	4,4 mg/dL	8,4-11,2
NUS	9,6 mg/dL	12-28
Creatinina	0,8 mg/dL	0,4-1,8
Bilirrubina	0,3 mg/dL	0,15-0,45
FA	90 UI/L	90-205
ALT	76,9 UI/L	22-35
AST	61,1 UI/L	10-70
GGT	7,4 UI/L	2-10
Sodio	148,8 mEq/L	142-153
Potasio	4,2 mEq/L	3,8-5,2
Cloro	115,3 mEq/L	115-126

Laboratorio Veterinario Vet lab. Santa Rosa 1934. Santiago de Chile.

Tabla 3. Análisis de orina. Se destacan en rojo los valores alterados.

Análisis	Valor
Densidad	1,018
Células uroteliales	0-2 por campo
Eritrocitos	0-2 por campo
Leucocitos	3-5 por campo
Piocytes	0-2 por campo
Bacterias	Regular cantidad
Mucus	No se observa
Cilindros	No se observa
Cristales	No se observa
Hongos	No se observa
Otros	No se observa
Urobilinógeno	Negativo
Proteínas	15 mg/dL
pH	7,5
Hemoglobina	Negativo
Cetonas	Negativo
Bilirrubina	Negativo
Glucosa	Negativo

Laboratorio Veterinario Vet lab. Santa Rosa 1934. Santiago de Chile.

Interpretación: En primera instancia, la neutrofilia tiene muchas causas, en este caso, la neutrofilia sin desviación a la izquierda podría deberse a una inflamación crónica y consumo de baciliformes, lo que explicaría su ausencia en el hemograma. Del perfil bioquímico, la hipocalcemia tiene como causa importante un error de laboratorio, por esto el resultado inicial fue repetido y confirmado, evidenciando una hipocalcemia severa, lo mismo con el nivel de fósforo el cual apareció aumentado en la primera muestra y en su contramuestra. Causas antes mencionadas de hipocalcemia como el hipoparatiroidismo, encajan perfectamente en este paciente, ya que no hay azotemia. La disminución de NUS en este paciente podría explicarse por la hiporexia de más de dos semanas, ya que las otras pruebas de función hepática se encuentran normales. El aumento de ALT podría ser reactivo a la inflamación en la vejiga, ya que el aumento es del doble solamente. De la infección urinaria, es importante comentar sobre los factores de riesgo como vaciamiento incompleto de la vejiga y alteración en los esfínteres, los cuales están controlados por musculatura lisa y, a su vez, por calcio. Con estos resultados, se solicita una medición de PTH sanguínea con un resultado dentro del rango normal bajo (Tabla 4).

Tabla 4. Nivel plasmático de Paratohormona (PTH).

Análisis	Valor	Referencia
PTH	26,1	18-102

Laboratorio Veterinario Vet lab. Santa Rosa 1934. Santiago de Chile.

Tratamiento: Una vez confirmado el diagnóstico de hipoparatiroidismo primario y de infección urinaria, se inicia un tratamiento con gluconato de calcio vía endovenosa a una dosis de 0,5 ml/kg/efecto/30 minutos como dosis inicial, hasta resolver signos neurológicos. Luego se continúa con una terapia de gluconato de calcio al 10% por vía subcutánea a dosis de 70 mg/kg/día, fraccionada en cuatro administraciones. Es importante mencionar que el gluconato de calcio se debe diluir con suero fisiológico al 0,9% en proporción de 1:1, para reducir la irritación y el dolor por su aplicación en el paciente. Luego de 10 días de tratamiento con calcio subcutáneo, se inició la terapia oral con calcitriol a 35 ng/kg/día dividido en dos tomas. También, se administró carbonato de calcio en dosis de 4 grs/totales/día. Al mismo tiempo, se prescribió enrofloxacin en dosis de 5 mg/kg/día para tratar la infección bacteriana urinaria. Las modificaciones en la terapia del hipoparatiroidismo y las variaciones de los niveles de calcio y fósforo séricos, se detallan en el Gráfico 1.

Discusión

Respecto al valor de PTH, llama la atención que, si bien la revisión bibliográfica comenta la posibilidad de obtener valores cercanos al límite inferior del rango, de los 37 casos revisados por Feldman³, los 24 pacientes en que se midió la PTH tuvieron resultados bajo el rango normal. Las posibles razones para explicar el resultado obtenido en nuestro caso serían:

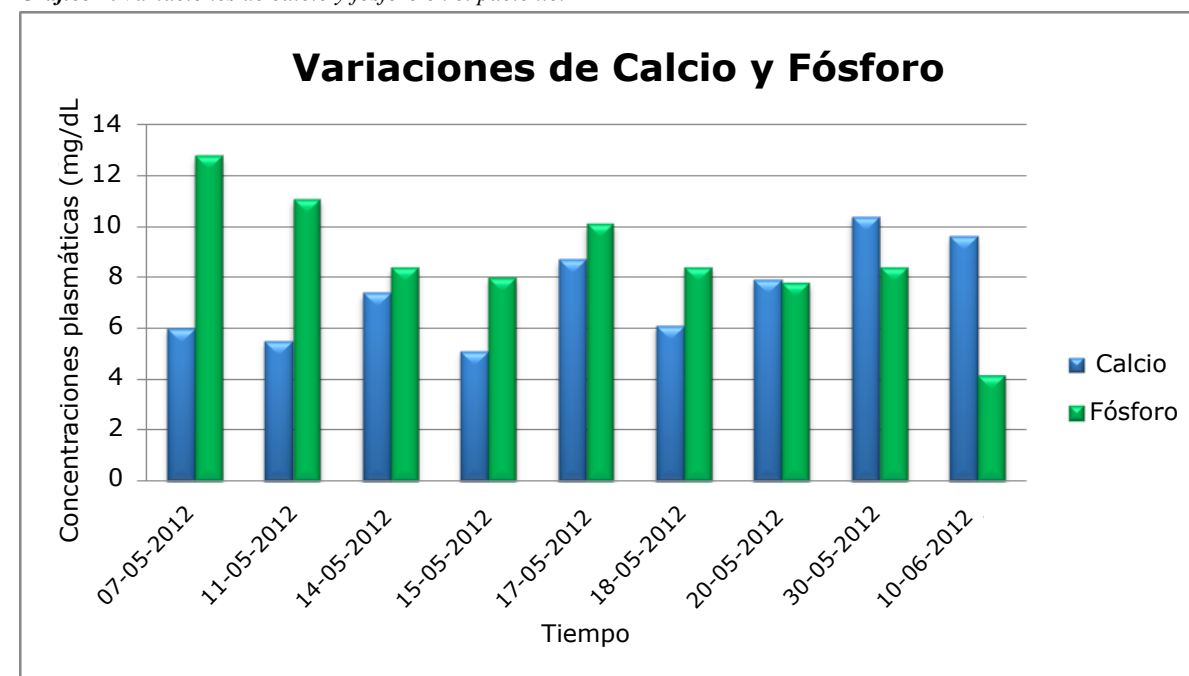
* 1) Defecto concomitante de sensibilidad del receptor a la acción de la PTH, trastorno reconocido en humanos, denominado usualmente pseudohipoparatiroidismo⁹,

* 2) Que el caso corresponda a un hipoparatiroidismo relativo², en que la glándula paratiroides aún mantiene cierta capacidad de producir PTH, pero que ciertamente resulta insuficiente en el contexto de una hipocalcemia severa,

* 3) Error de laboratorio.

Respecto a la primera de las razones, cabe mencionar que el trastorno es de carácter congénito, generando una serie de defectos en el desarrollo óseo; cursa con PTH sobre el rango superior y no hay descripciones en perros.^{3,5} Consideramos, entonces, que en ningún caso explica la situación completamente y que resulta muy poco probable que esté participando de forma concomitante.

Gráfico 1. Variaciones de calcio y fósforo en el paciente.



En cuanto al hipoparatiroidismo relativo, tiene sentido si se analiza la fisiología de la glándula paratiroides. Bajo condiciones de hipocalcemia (por ejemplo lactancia), ocurre hipertrofia e hiperplasia del tejido que puede aumentar hasta en 50 veces los niveles plasmáticos de PTH⁶, además de otros mecanismos con menor impacto: aumenta la secreción de PTH (hasta cinco veces lo normal), aumenta la síntesis de calcitriol e incrementa la resorción ósea por la acción combinada de ambos mediadores.³ En las biopsias estudiadas de pacientes con hipoparatiroidismo primario, se observaron zonas de hiperplasia nodular, alternadas con áreas de infiltración linfoplasmocitaria, hallazgos que se relacionan con los estadios tempranos de la enfermedad.^{3,10} A partir de esto, resulta factible que el tejido remanente produzca, en alguna fase, niveles de PTH dentro de rango, pero aún insuficientes para evitar la hipocalcemia severa. Probablemente, asumiendo que la destrucción de las células principales es de origen autoinmune, los registros seriados de PTH debieran descender hasta ser indetectables. El hallazgo de paratiroides aumentadas de volumen en el estudio ecográfico sugiere, a juicio de los autores, que predomina la inflamación y remanentes con hiperplasia e hipertrofia, por sobre la atrofia del tejido.

Respecto al posible error de laboratorio, la literatura insiste que se deben utilizar pruebas validadas y confiables^{3,5}, y que éstas pueden ser preparaciones para detectar PTH humana.⁷ A su vez, reconocen que la detección de valores en rango bajo y reducido, pueden representar un efecto de la mayor sensibilidad de la prueba.³ A nuestro juicio, el segundo evento (valor "reducido") resulta razonable, pues una prueba altamente sensible sería capaz de detectar niveles de PTH muy cercanos a cero, frente a otro método menos sensible en que la misma muestra hubiese arrojado el resultado de indetectable. Sin embargo, no tiene sentido cuando lo extendemos a los valores dentro del rango normal bajo, ya que de ser así, correspondería más bien a un falso positivo, producto de falta de especificidad del método de análisis (aparece un valor dentro de rango, cuando en realidad está por debajo). En nuestro caso, el laboratorio afirma que la prueba ha sido validada y hemos constatado, en otros casos, una correcta relación entre la realidad clínica y los valores de PTH. Independiente de lo anterior, resulta importante rescatar el concepto de que pareciera que la medición de PTH fuese una cuestión académica, pues la respuesta a la terapia y la exclusión de los diversos diagnósticos diferenciales ha demostrado ser un método relativamente confiable y lógico para sustanciar el diagnóstico de hipoparatiroidismo primario.³ En humanos, en cambio, se considera

fundamental la medición de PTH, pues la presencia de hipocalcemia y PTH elevada descarta hipoparatiroidismo y sugiere resistencia a PTH (seudohipoparatiroidismo), deficiencia de vitamina D o hiperparatiroidismo secundario a deficiencia de calcio dietético o mala absorción intestinal.^{3,10} En perros, como ya se mencionó, no se ha descrito el pseudohipoparatiroidismo y, las otras causas mencionadas, pueden ser descartadas fácilmente con la historia clínica.

Otro punto de interés aparece en torno a la hipomagnesemia. Se describió el caso de un perro con hipomagnesemia secundaria a un síndrome de mala absorción intestinal, que indujo hipoparatiroidismo secundario y manifestaciones de eclampsia.¹¹ En humanos, otras causas de hipomagnesemia incluyen la desnutrición infantil grave, trastornos intestinales de mala absorción, variadas neuropatías, hiperaldosteronismo, diuresis inducida en la cetoacidosis diabética y el hipertiroidismo. La hipomagnesemia puede cursar con niveles de PTH reducido o bajos relativos.^{3,11} En nuestro paciente, si bien no se solicitaron los niveles plasmáticos de magnesio, resulta importante precisar que: 1) los trastornos asociados a hipomagnesemia pueden ser descartados a través de la historia clínica y las pruebas de sangre generales, 2) de los 23 casos de perros de la serie de Feldman en que se midieron los niveles de magnesio, en cuatro de ellos apareció reducido; la importancia de esto se desconoce, pues no se instituyó en la terapia.³ El hipoparatiroidismo explica la hipomagnesemia, pues la PTH participa en la remoción de magnesio óseo y la reabsorción tubular.¹¹ Por otro lado, las personas con hipomagnesemia, por causas distintas al hipoparatiroidismo, a menudo son refractarias a la calciterapia, a menos que se administre magnesio previamente.¹²

Respecto a la infección urinaria, los autores proponen que es posible que el hipoparatiroidismo sea una condición de riesgo para las infecciones urinarias en pacientes afectados.

Otro aspecto interesante en la discusión, se establece entorno a la utilización de calcio subcutáneo en la fase de mantenimiento subagudo (postetania). Para muchos autores, este método de administración de calcio, bajo la forma de gluconato, resulta efectiva, simple y económica.^{3,5} Recomiendan su administración diluida en dos, tres o cuatro partes de suero fisiológico. Sin embargo, se describió el caso de un canino con hipoparatiroidismo que debió ser eutanasiada, producto de una *calcinosis cutis* severa que afectó al 80% de la piel¹³; las lesiones aparecieron luego de dos días de iniciada la terapia. También se describió el caso de un gato, el cual se consideró

cuestionable pues no se realizó histopatología de las lesiones.¹⁴ En nuestro caso, no se observaron complicaciones compatibles con *calcinosis cutis*, pero nos parece importante destacar que, debido a la demora en el inicio de la terapia oral, producto de la dificultad del propietario para adquirir los fármacos, el uso de calcio subcutáneo se prolongó por 10 días, lo que significó un malestar considerable al paciente. Pese a esto, al momento del control y siete días después de suspender el calcio subcutáneo, la paciente presentaba dolor leve en las regiones en donde fue administrado.

Conclusiones

El hipoparatiroidismo primario en el perro es de presentación infrecuente. Los signos clínicos se asocian a la deficiencia severa de calcio en sangre, si el paciente no cursa con otras enfermedades adyacentes. El diagnóstico se realizó en base a la determinación de hipocalcemia con hiperfosfatemia sin azotemia en un perfil bioquímico; en este punto es importante recordar que cuando hay hipocalcemia, se debe reenviar una muestra para confirmar la disminución de calcio en sangre. También se debe complementar la medición de PTH en sangre, con métodos estandarizados en laboratorios veterinarios para poder tener valores diagnósticos que sean confiables. El tratamiento se realiza en base a calcio y vitamina D3, los cuales se administran por vía oral durante el resto de la vida del paciente. El pronóstico es bueno, si el propietario está dispuesto a realizar terapia ambulatoria y cumplir con los controles establecidos por el médico veterinario.

Referencias bibliográficas

1. Chew DJ, Meuten DJ: Disorders of calcium and phosphorus metabolism, Vet Clin North Am Small Anim Pract 1982; 12:411-438.
2. Schenck P, Chew D. Disorders of calcium: hypercalcemia and hypocalcemia. En: Dibartola S. Fluid, electrolyte and acid-based disorder in small animal practice. 3° edición. Elsevier. United State, 2006: 122-194.
3. Feldman E, Nelson R. Endocrinología y reproducción. 3° edición. Intermédica. Argentina, 2007: 794-822.
4. Brauer C, Jambroszyk M. Metabolic and toxic causes of canine seizure disorders: a retrospective study of 96 cases. The veterinary Journal. 2011; 187: 272-275.
5. Feldman E. Trastornos de las glándulas paratiroides. En: Etinger S, Feldman E. Tratado de medicina interna veterinaria enfermedades del perro y gato. 6° edición. Elsevier. España, 2006: 1508-1535.
6. Rosol T. Disorders of calcium. En: Dibartola S. Fluid,

electrolyte and acid-based disorder in small animal practice. 2° edición. Elsevier. Philadelphia, 2000: 108

7. Tryfonidou M, Hazewinkel H. Calcitropic hormones. En: Rijnberk A, Kooistra H. Clinical endocrinology of dogs and cats. 2° edición. Schlutersche. Germany, 2010: 253-289.
8. Kornegay J. Hypocalcemia in dogs. Comp Cont Ed Small Anim Pract. 1982; 4:103.
9. Potts J. Enfermedad de las glándulas paratiroides y otros trastornos hipercalcémicos e hipocalciémicos. En: Fauci A, Braunwald E. Harrison, principios de medicina interna. 16° edición. Mc Graw Hill. España, 2005: 2365-2376.
10. Sherding R y col., Primary hypoparathyroidism in the dog. JAVMA, 1980; 176: 439.
11. Bush W, Kimmel S. Secondary hypoparathyroidism attributed to hypomagnesemia in a dog with protein-losing enteropathy. JAVMA, 2001; 219: 1732-1734.
12. Hansen B. Disorders of magnesium. En: Dibartola S. Fluid therapy in small animal practice. 2° edición. Elsevier. Philadelphia, 2000: 175.
13. Ruopp J. Primary hipoparathyroidism in a cat complicated by suspect iatrogenic calcinosis cutis. J Am Ani Hosp Asoc, 2001; 37: 370.
14. Schaer M, Jinn P. Severe calcinosis cutis associated with treatment to hypoparathyroidism in a dog. J Am Ani Hosp Asoc, 2001; 37: 364-369.