

CASOS CLINICOS

Pseudohipoparatiroidismo tipo II inducido por carbamazepina

M. HERRERA MARTÍN, V. NEBREDÁ PÉREZ, C. REIG DEL MORAL, J. GARCÍA VELÁZQUEZ,
E. GARCÍA JIMÉNEZ, y N. BURGUILLO JIMÉNEZ

RESUMEN: Comunicamos un caso de una niña afecta de Epilepsia parcial compleja que, a los 3 años de tratamiento preventivo continuado con carbamazepina, a las dosis habituales y niveles terapéuticos, presentó un patrón bioquímico de pseudohipoparatiroidismo tipo II, que fue remitiendo paulatinamente a los 45 días de retirada la droga, y que persiste la normalidad bioquímica desde dicha supresión. PALABRAS CLAVE: ALTERACIONES DEL METABOLISMO FOSFOCÁLCICO POR ANTICOMICIALES. CARBAMAZEPINA. PSEUDOHIPOPARATIROIDISMO TIPO II.

CARBAMAZEPINE - INDUCED TYPE II PSEUDOHYPOPARATHYROIDISM. (SUMMARY): We report a case involving a baby girl with complex partial epilepsy who began a continuous treatment with carbamazepine, at 3 years dose was correct and levels therapeutic. She presentae biochemically with pseudohypoparathyroidism type II which normalized 45 days after the suspension of the drug and remained normal 90 to 120 days later. KEY WORDS: METABOLIC ALTERATIONS OF CALCIUM-PHOSPHOROUS INDUCED BY ANTI-EPILEPTICS. CARBAMAZEPINE. PSEUDOHYPOPARATHYROIDISM TYPE II.

INTRODUCCIÓN

Desde que WRIGHT en 1965 comprobó la elevación de las fosfatasas alcalinas en adultos que tomaban anticonvulsivantes, y SCHMID en 1967 demostró la osteopenia radiológica, han sido muchas las comunicaciones realizadas sobre las alteraciones del metabolismo fosfofálcico por anticomiciales (1, 2, 3 y 4).

Raquitismo y osteomalacia bioquímico-radiológica o solo descenso de calcio con elevación de fosfatasas alcalinas se citan en muchas publicaciones (5), debidos a la degradación precoz del 25 (OH) D3 en productos inactivos por inducción enzimática en los microsomas hepáticos por los anti-

comiciales (6), aunque se admite que éstos pueden también tener una acción negativa en la absorción del calcio a nivel intestinal (7) y óseo (8).

En cuanto a la relación entre el nivel de parathormona (PTH) en plasma y anticomiciales los estudios no son concluyentes. Unos autores encuentran niveles de PTH elevados (9), otros niveles normales (10) y otros trabajos citan cifras bajas (11).

Son también contradictorios los hallazgos comunicados respecto a la eliminación de AMP-cíclico urinario en los pacientes que toman anticomiciales (12). Sí se ha encontrado una alteración de la síntesis de AMP-cíclico nefrogénico por comiciales, como parece suceder en el cerebro (13), en

relación negativa con el tiempo de duración de la terapéutica (14).

Entre los efectos secundarios de los anticomicales sobre el túbulo renal, se ha publicado acidosis metabólica renal proximal, por descenso del umbral renal para el bicarbonato (15 y 16), sin alteraciones en el calcio, fósforo y AMP-cíclico urinario y sí una calcemia baja y unas fosfatasas alcalinas elevadas. El mecanismo de esta acidosis tubular proximal sería un hiperparatiroidismo secundario en el que la PTH disminuiría la reabsorción proximal del bicarbonato, hiperparatiroidismo secundario no confirmado por otros autores (14).

En 1979 MATSUDA y colaboradores publicaron un caso de Pseudohipoparatiroidismo tipo II (PHP tipo II) por anticonvulsivantes (17). Nosotros comunicamos un nuevo caso de PHP tipo II inducido por tratamiento prolongado con carbamacepina (CBZ).

CASO CLÍNICO

Se trata de una paciente de 12 años y 11 meses de edad, que desde los 9 años, en que fue diagnosticada de epilepsia parcial secundariamente generalizada, estaba siendo tratada con CBZ a dosis de 15 mgr/kg/día, manteniendo siempre niveles en plasma entre 4,84 y 7 mcg/ml.

A los 3 años y 4 meses de tratamiento preventivo continuado con CBZ, presenta una calcemia de 7,2 a 7,4 mg/dl, un fósforo en plasma de 5,1 a 5,4 mg/dl. con fosfatasas alcalinas normales de 520 a 535 Ul. Magnesio de 1,6 mg/dl y unas pruebas de función renal normales. Junto a esto presentaba una calciuria de 0,18 mg/kg/día, una fosfaturia de 16,2 mg/kg/día y un RTP de 89,1 %. En plasma presentaba un 25 (OH) D₃ de 22 ng/ml (VN: 12-96), un 1-25 (OH)₂ D₃ de

35 pg/ml (VN: 18-78) y una PTHi de 0,83 ng/ml (VN: 0,06-0,31) junto con un APM-cíclico urinario de 5.800 nmol/día (VN: 1.000-11.500).

Se suspendió la CBZ y se trató con 1 g/m²/día de calcio oral y 1 mcg/día de 1-alfa-25 (OH)₂ D₃ mientras persistieron la hipocalcemia-hiperfosfatemia que se normalizaron paulatinamente en los 45 días siguientes, al cabo de los cuales presentando una calcemia de 9 mg/dl y una fosfatemia de 5 mg/dl mantenía unos estudios de función renal normal con niveles en plasma de 25 (OH) D₃ de 28 ng/ml, 1-25 (OH)₂ D₃ de 7 pg/ml junto a una PTHi de 0,30 ng/ml, continuando con una calcemia y fosforemia dentro de la normalidad a los 90 y 120 días de haber suspendido la CBZ.

DISCUSIÓN

La presencia de una calcemia de 7,2 mg/dl, una fosforemia de 5,4 mg/dl, con una función renal normal y un magnesio sérico de 1,6 mg/dl nos hizo pensar en un síndrome de insuficiencia paratiroidea, que junto con una cifra de PTHi elevada 2 a 3 veces superior a la normal y un AMP-cíclico en orina de 24 horas normal, nos indicaba la existencia de un pseudohipoparatiroidismo tipo II inducido por carbamacepina que curó con la supresión de la medicación anticonvulsiva. En ausencia de insuficiencia renal o de magnesemia baja la presencia de una calcemia inferior a 8,8 mg/dl, fosfatemia superior a 5 mg/dl, TRP igual o mayor de 85 %, con una PTHi normal o elevada indican un pseudohipoparatiroidismo. La calciuria debe ser inferior a 2,46 ± 1,45 mg/kg/24 horas y la fosfaturia inferior a 15-20 mgr/kg/24 horas (18).

La presencia de un AMP-cíclico normal en orina junto a un descenso del fosfato

urinario, indicaría un bloqueo de los receptores AMP-cíclico por el fármaco anti-convulsivante, produciéndose un cuadro bioquímico similar a la forma hereditaria del PHP tipo II. La PTH activaría normalmente el AMP-cíclico intracelular, cuya excreción urinaria basal o por estimulación estaría elevada. Se ha sugerido una incapacidad de las células diana para responder a la señal dada por el AMP-cíclico intracelular (19 y 20).

No está aclarada la naturaleza del defecto en el PHP tipo II hereditario. Desde la descripción de DREZNER y colaboradores en 1973, se han comunicado 19 pacientes con un síndrome de hipofunción paratiroidea, PTH sérica elevada y una disociación entre la excreción normal de AMP-cíclico y una reabsorción tubular de fosfa-

tos alterada (21). No tienen osteodistrofia y la actividad de la proteína Ns fue normal. No se ha demostrado defecto intracelular de la Proteinkinasa dependiente del AMP-cíclico. La respuesta fosfatúrica a la PTH pudo restablecerse con normalización del calcio sérico, durante la infusión intravenosa de calcio o con vitamina D₃. Esto llevó a la conclusión de que el trastorno puede ser consecuencia de la incapacidad de la PTH para incrementar la permeabilidad al calcio de la membrana celular. Se ha demostrado que los fármacos anticonvulsivantes imitan el PHP tipo II en una inhibición, en relación con el fármaco, de la fosfatúria inducida por AMP-cíclico (17 y 22) como ocurrió en nuestra paciente tratada durante 3-4 años con CBZ.

BIBLIOGRAFIA

1. CRESPO, M.; ORENSE, M.; FERNÁNDEZ TORAL, J.; DE JUAN, J.; VALDES-HEVIA, J.: *Osteodistrofia por anticonvulsivantes. Aportación de un caso.* An. Esp. Pediat. 1975, 8: 533-540.
2. PALENCIA, R.; BLANCO, A.; BLANCO, S.: *Modificaciones del metabolismo fosfocálcico en pacientes tratados con anticonvulsivantes.* An. Esp. Pediat. 1975, 8: 626-629.
3. BALDELLOU, A.; GOMA, A.; VARGAS, F.; PASTOR, I.; ROS, L.; FERRANDEZ, A.: *Valoración del metabolismo Ca/P y del crecimiento lineal, en niños sometidos a tratamiento prolongado con fenobarbital.* An. Esp. Pediat. 1977, 10: 441-446.
4. WINNACKER, J. L.; YAEGER, H.; SAUNDERS, J. A.; RUSSELL, B.; ANAST, C. S.: *Rickets in children receiving anticonvulsant drugs. Biochemical and hormonal markers.* An. J. Dis. Child. 1977, 131: 286-290.
5. DE MANUELES, J.; GALLEGO, L.; SANTOS, J.; PRIETO, J. SALAZAR, V.: *Osteopatía y alteraciones del metabolismo calcio-fosfórico en tomadores de anticonvulsivantes.* Bol. Soc. Cast. Ast. Leon. de Pediatría. 1982, 23: 39-46.
6. HAHN, T. J.; BIRGE, S. J.; SCHARP, C. R.; AVIOLI, L. V.: *Phenobarbital induced acceleration of vitamin D metabolism.* J. Clin. Invest. 1972, 51: 74.
7. MØSEKILDE, L.; HANSEN, H. H.; CHRISTENSEN, M. S.; LUND, B.; SORENSEN, O. H.; MELSEN, F.; NORMAN, A. W.: *Fractional intestinal calcium absorption in epileptics on anticonvulsant therapy.* Acta. Med. Scand. 1979, 205: 405.
8. ROWE, D. J. F.; HARRIS, M.: *Effects of anticonvulsant drugs reabsorption induced by para thyroid extract in vitro.* Citado por T. J. Hahn en «Bone complications of anticonvulsants». Drugs. 1976, 12: 201.
9. PEÑA, M. J.; LLUCH, M. D.; MONTOYA, M. J.; RAMOS, I.; PÉREZ, R.: *Metabolismo fosfocálcico en niños con tratamiento prolongado anticonvulsivo (II).* An. Esp. Pediatr. 1991, 35: 160-172.
10. LLUCH, M. D.; PEÑA, M. J.; PÉREZ, R.; RAMOS, I.; MONTOYA, M. J.: *Metabolismo fosfocálcico en niños con tratamiento prolongado anticonvulsivo.* An. Esp. Pediatr. 1991, 35: 103-107.
11. PALENCIA, R.: *Efectos de los fármacos antiépilepticos sobre el metabolismo fosfocálcico.* An. Esp. Pediatr. 1985, 22 (S 22): 162-165.
12. ALADJEM, M.; SHOHAT, M.; ORZA, S.; BOICHIS, H.: *Enhanced renal tubular calcium reabsorption independent of parathormone activity in children on long-term anticonvulsant therapy.* Acta. Paediatr. Scand. 1980, 69: 311.

13. DRETCHEN, K. L.; STANDAERT, F. G.; RAINES, A.: *Effects of phenytoin on the cyclic nucleotide system in the motor nerve terminal*. Epilepsia. 1977, 18: 337-348.
14. DE MANUELES, J.; MACÍAS, J. F.; RODRÍGUEZ, J. L.; BLÁZQUEZ, J.; SANTOS, J.; SALAZAR, V.: *Descenso del umbral renal para el bicarbonato en niños tratados con anticonvulsivantes*. An. Esp. Pediatr. 1981, 14: 175-182.
15. MATSUDA, I.; TAKEKOSHI, Y.; SHIDA, N.; FUJIEDA, K.; NAGAI, R.; ARASHIMA, S.; ANAKURA, M.; OKA, Y.: *Renal tubular acidosis and skeletal demineralization in patients o long-term anticonvulsant therapy*. Thetj. Of Pediatr. 1975, 87: 202-205.
16. DE MANUELES, J.; GARCÍA, J. I.; MAROTO, L.; PRIETO, J.; SALAZAR, V.: *Estudio del equilibrio ácido-base: fracción R., en tomadores de anti-comiciales*. Bol. Soc. Cast.-Ast.-Leon. de Pediatría. 1985, 26: 111-120.
17. MATSUDA, I.; TAKEKOSHI, Y.; TANAKA, M.; MATSUURA, N.; NAGAI, B.; SEINO, Y.: *Pseudohypoparathyroidism type II and anticonvulsant rickets*. Eur. J. Pediatr. 1979, 132: 303-308.
18. BARAJAS, D.; PEDRERO, J.; BOLIVAR, J. E.; ESPIGARES, R.; ORTEGA, L.; VILCHEZ, R.; BOLIVAR, V.; MORELL, J. J.: *Síndrome de insuficiencia paratiroidea. Dos nuevos casos: pseudohipoparatiroidismo tipo Ia e hipoparatiroidismo pseudoidiopático*. An. Esp. Pediatr. 1989, 31: 385-388.
19. KRUSE, K.; KRACHT, U.: *A simplified diagnostic test in hypoparathyroidism and pseudohypoparathyroidism type I with con synthetic 1-38 fragment of human parathyroid hormone*. Eur. J. Pediatr. 1987, 146: 373-377.
20. KRUSE, K.: *Endocrine control and disturbances of calcium and phosphate metabolism in children*. Eur. J. Pediatr. 1987, 146: 346-353.
21. KRUSE, K.: *Trastornos del calcio y del metabolismo óseo*. En *Endocrinología clínica pediátrica*. 2.ª Ed. Edi. Ancora S.A. 1989: 518-560.
22. KRUSE, K.; CRACHT, U.; GÖPFERT, G.: *Response of kidney and bone to parathyroid hormone in children receiving anticonvulsant drugs*. Neuropediatrics. 1982, 13: 3-9.

Petición de Separatas:

MODESTO HERRERA MARTÍN
 Servicio de Pediatría
 Hospital General Segovia
 Ctera. Avila, s/n
 40002 SEGOVIA