

Hiperparatiroidismo primario: Casuística del Hospital Central Militar. *Reporte preliminar*

Cor. M.C. José **Silva-Ortiz**,*

Tte. Cor. M.C. Emmanuel **Martínez-Lara**,** Gen. Brig. M.C. Ret. Rubén **Hernández-Sánchez**,***

Tte. Cor. M.C. Alma Celida **López-Aizpuro******

Hospital Central Militar. Ciudad de México.

RESUMEN

Antecedentes. El hiperparatiroidismo primario se ha considerado como una de las principales causas de hipercalcemia asintomática en aproximadamente 80% de los casos. La prevalencia del hiperparatiroidismo es de uno a cuatro por 1,000 habitantes con una mayor prevalencia en el sexo femenino (3 a 1).

Objetivo. Describir un grupo de 30 casos de hiperparatiroidismo primario en el Hospital Central Militar.

Método. Estudio retrospectivo mediante revisión de expedientes clínicos de pacientes con diagnóstico de hiperparatiroidismo primario mediante el método de serie de casos. Se aplicó estadística descriptiva.

Resultados. Se estudiaron un total de 30 pacientes con edad promedio de 52.5 años. Se encontró adenoma paratiroideo (80%), hiperplasia de paratiroides (10%) y carcinoma de paratiroides (10%). Las alteraciones clínicas asociadas más comúnmente fueron litiasis renoureteral e hipercalcinuria en 60% y disminución de la función renal en 40%.

Conclusiones. Estos hallazgos muestran que la prevalencia de adenoma, hiperplasia y carcinoma de paratiroides es similar, menor y mayor respectivamente que lo reportado en la literatura. Ello define el panorama clínico y diagnóstico del hiperparatiroidismo primario en nuestro medio y contribuyen a coadyuvar a la sospecha clínica del mismo, y a su detección oportuna y a la prevención de complicaciones crónicas derivadas de la enfermedad.

Palabras clave: Hiperparatiroidismo primario, paratiroides, adenoma, hiperplasia, carcinoma, litiasis, hipercalcemia.

Introducción

La evaluación de la función de las glándulas paratiroides es esencial para el diagnóstico diferencial de los esta-

Primary hyperparathyroidism, a case series study at the Military Central Hospital

SUMMARY

Background. Primary hyperparathyroidism has been considered as one of the main causes of asymptomatic hypercalcemia in approximately 80% of cases. Its prevalence goes from 1 to 4 per 1,000 inhabitants, affecting 3 women by each man.

Objective. To describe a group of 30 cases of primary hyperparathyroidism at the Military Central Hospital.

Method. A retrospective study reviewing clinical charts of patients with primary hyperparathyroidism was done through a case series method. Descriptive statistics was applied.

Results. A total of 30 patients with mean age of 52.5 years old was studied. Parathyroid adenoma was found in 80%, parathyroid hyperplasia in 10%, and parathyroid carcinoma in 10%. Clinical entities associated included renoureteral lithiasis (60%) as well as renal function failure (40%).

Conclusions. Those features shows a similar, minor and major prevalence of adenoma, hyperplasia and carcinoma respectively as compared with literature reports. These results and helps to define clinical and diagnostic characteristics of primary hyperparathyroidism in our medical setting, and contributes to increase clinical suspect, oportune detection and to prevent chronic complications due to the illness.

Key words: Primary hyperparathyroidism, parathyroid, adenoma, hyperplasia, carcinoma, lithiasis, hypercalcemia.

dos de hipercalcemia. Entre las numerosas causas, solamente el hiperparatiroidismo primario (HP) y otros dos síndromes raros están asociados con incremento en la secreción de parathormona (PTH). Los otros dos son la hipercalce-

* Jefe del Departamento de Oncología Quirúrgica, Hospital Central Militar. ** Jefe del Departamento de Endocrinología y Metabolismo, Hospital Central Militar. *** Académico Emérito, Academia Mexicana de Cirugía. **** Jefe de la Sala de Medicina de Mujeres, Hospital Central Militar.

Correspondencia:

Cor. M.C. José Silva-Ortiz

Departamento de Oncología Quirúrgica, Hospital Central Militar. Blvd. Manuel Ávila Camacho Esq. Ejército Nacional. Col. Lomas de Sotelo, C.P. 11664, México, D.F.

Recibido: Noviembre 4, 2004.

Aceptado: Diciembre 27, 2004.

mia hipocalciúrica familiar (también llamada hipercalcemia familiar benigna) y la producción ectópica de PTH auténtica por una neoplasia.¹

El hiperparatiroidismo se ha considerado en general como una enfermedad asintomática en aproximadamente 80% de los casos, en pacientes "sintomáticos" caracterizado por nefrolitiasis, marcada hipercalcemia y alteraciones esqueléticas como la osteítis fibrosa quística son poco frecuentes, la detección parte del hallazgo de hipercalcemia en estudios de rutina o chequeos generales ampliamente usados en la actualidad. La prevalencia del hiperparatiroidismo es de uno a cuatro por 1,000 con una relación mujer:hombre de 3:1 y se incrementa en ambos sexos conforme avanza la edad. En Suecia cerca de 3% de las mujeres posmenopáusicas están afectadas y aproximadamente 10% de los pacientes con hiperparatiroidismo primario son sometidos a cirugía.²⁻⁵

Los pacientes con HP en general son asintomáticos, sobre todo en fases tempranas de la enfermedad, los síntomas relacionados con hipercalcemia como fatiga y debilidad, inestabilidad emocional, depresión, somnolencia, dolor osteomuscular, anorexia, náusea, dispepsia, constipación, poliuria, polidipsia, elevación de la tensión arterial, cataratas bilaterales, cólico renal debido a litiasis y nefrocalcinosis que puede llevar a la insuficiencia renal al paciente, se relacionan con elevación del calcio iónico extracelular, pero no existe correlación entre niveles de calcio sérico y la sintomatología que presenta el paciente.^{3,4}

El diagnóstico de hiperparatiroidismo primario requiere la demostración de secreción inapropiada de parathormona (PTH) y la elevación del calcio sérico, se debe documentar la hipercalcemia y evaluar las diferentes causas de elevación de calcio sérico. Los análisis modernos de PTH intacta (1 a 84) usan técnicas de valoración inmunoradiométrica de dos sitios (IRMA) o de valoración inmunoquimioluminiscente (ICMA), el intervalo normal para PTH es de 10 a 60 pg/mL (1 a 6 pmol/L). Estos análisis están diseñados para medir de manera específica la hormona intacta y biológicamente activa mediante el empleo de anticuerpos para dos determinantes, uno cerca de la terminal amino de la PTH y el otro de la terminal carboxilo. En la práctica tienen la sensibilidad y especificidad suficientes para detectar disminución y aumento de las concentraciones de PTH en trastornos hipoparatiroides o hiperparatiroides, o bien detectar disminuciones en las concentraciones de PTH en pacientes con hipercalcemia no paratiroidea. La capacidad para detectar la supresión de PTH los hace importantes herramientas en el diagnóstico diferencial de la hipercalcemia: si la PTH se genera de alguna de las variedades de hiperparatiroidismo, la concentración sérica de PTH estará aumentada y estará disminuida si la hipercalcemia tiene una base no paratiroidea, los niveles de PTH se encuentran elevados en 85-90% de pacientes con hiperparatiroidismo, lo cual ha sido de primordial importancia en el diagnóstico diferencial de individuos hipercalcémicos. Los análisis de dos sitios reemplazan en demasía a las técnicas previas, porque la mayor parte mide fragmentos inertes del terminal carboxilo. Los estudios para los fragmentos

del terminal carboxilo pueden no detectar la supresión de PTH que se presenta en trastornos no paratiroides y provocar una considerable confusión diagnóstica. Además, las concentraciones de los fragmentos terminal carboxilo se incrementan mucho en la insuficiencia renal, porque su principal órgano para su depuración es el riñón.¹⁻⁴

Pacientes y método

Población de estudio. Entre 1964 y 2003, 30 pacientes fueron sometidos a cirugía de las glándulas paratiroides con el diagnóstico de hiperparatiroidismo primario, los criterios de inclusión fueron evidencia bioquímica de hiperparatiroidismo (calcio sérico elevado y elevación inapropiada en los niveles séricos de hormona paratiroidea). Se realizó revisión retrospectiva de expedientes clínicos procedentes del Archivo Clínico del Hospital Central Militar, del año 1964 al año de 1999, y seguimiento prospectivo de nuevos casos diagnosticados a partir del año 2000 al 2003. Las primeras mediciones de PTH se realizaron por medio del empleo de anticuerpos para un solo determinante ya sea para medir los fragmentos inertes de la terminal amino o carboxilo, a partir de 1996 se realiza medición con anticuerpos para dos determinantes, uno cerca de la terminal amino de PTH y el otro para la terminal carboxilo. Para la medición de calcio y fósforo se utilizó un ensayo colorimétrico de punto final en un autoanizador Hitachi 917 de la compañía Roche. Para la localización de las glándulas paratiroides anormales se realizó ultrasonido (USG), tomografía axial computarizada (TAC), resonancia nuclear magnética (RNM) y para el gammagrama (G) de paratiroides se utilizó talio/tecnecio-Tc 99 con técnica de sustracción de imágenes y Sestamibi (MIBI-Tc99) marcado con Tc 99 (Cardiolite de la compañía Dupont).

Para la recolección de datos se tomaron en cuenta el sexo, edad del paciente al momento de su estudio, los síntomas y diagnósticos asociados a su ingreso a hospitalización, cifras de calcio y fósforo séricos, calcio urinario, cifras de PTH, resultado de estudios de gabinete como USG, RNM, TAC y gammagrama, tipo de escisión quirúrgica, diagnóstico final de acuerdo con reporte anatomopatológico y sintomatología reportada en el postoperatorio inmediato.

Análisis estadístico. Se realizaron estudios observacionales de tipo descriptivo (serie de casos).

Resultados

Se estudiaron un total de 30 pacientes entre 1964 y 2003 con diagnóstico clínico de hiperparatiroidismo primario. Con una edad promedio de: 52.5 años (rango de 17 a 79 años); para el sexo femenino de 58 años y para el sexo masculino de 43 años. En cuanto al género, se presentó en 77% en el sexo femenino y 23% en el sexo masculino, la relación mujer:hombre es de 3:1. El reporte anatomopatológico más frecuente fue de adenoma en 24 (80%) pacientes, hiperplasia en tres (10%) y carcinoma de glándula paratiroides en

tres (10%), para el adenoma la frecuencia de presentación es de 75% en mujeres y 25% en hombres, la hiperplasia se reportó en tres mujeres y el carcinoma de paratiroides en un hombre y en dos mujeres. La alteración clínica más frecuente encontrada fue litiasis renouretal e hipercalcemia en 60% (18 pacientes), disminución de la función renal en 40% (12), hipertensión arterial y enfermedad ósea en 26% (ocho), gastritis y alteraciones inespecíficas del sistema nervioso central, como confusión, parestesias y disminución de la memoria en 20% (seis), cataratas 7% (dos), pancreatitis 3% (uno) y trastornos no relacionados con hiperparatiroidismo 26% (ocho) (*Cuadro 1*).

La cifra más baja de calcio sérico reportada fue de 11.0 mg/dL, la máxima de 16.1 mg/dL, con una media de 14.2 mg/dL, las cifras de parathormona se reportaron en promedio de 191.5 pg/mL (con rangos de entre 30 a 2,500 pg/mL, normal: nueve a 55 pg/mL), los estudios de imagen para la localización de la o las glándulas afectadas como el USG y TAC de cuello fue de utilidad en 40% de los casos (12 pacientes), la RNM de cuello se realizó únicamente en dos pacientes con fines académicos (ya que el USG y TAC se reportó positivo) y en un paciente en quien existía la sospecha clínica, pero que no se había corroborado lesión paratiroides en estudios de USG y TAC, reportándose la RNM también negativa, el estudio de imagen que más utilidad tuvo para la localización de lesión paratiroides fue el gammagrama con MIBI-Tc99 en 60% (18 pacientes). Las dimensiones de las paratiroides resecadas fluctuaron de 1.0 cm a 5.5 cm de diámetro, con variación del peso de las glándulas resecadas de 80 mg hasta 7 gramos, solamente en dos pacientes se reportó síndrome de hueso hambriento y en cinco pacientes hipocalcemia transitoria en el postoperatorio inmediato.

Discusión

La revisión que se realizó durante el periodo de 1964 al 2003 incluyó únicamente pacientes con diagnóstico clínico de hiperparatiroidismo primario, que fueron sometidos a intervención quirúrgica, tomando como base las cifras de calcio

sérico, cifras anormales altas de PTH y algunas alteraciones asociadas a hiperparatiroidismo como la litiasis renouretal; sin embargo, algunos síntomas asociados a hipercalcemia no fueron documentados como: polidipsia, poliuria, anorexia, náusea, constipación, fatiga, depresión, etc.^{6,7} Los pacientes fueron sometidos a escisión quirúrgica de la lesión y se encontró el adenoma de paratiroides como lesión más frecuente en 80%, congruente con lo informado en la literatura de 76%,⁸ en este grupo de pacientes solamente se determinó calcio sérico en el postoperatorio mediato, se encontró normocalcemia y no se realizó seguimiento a largo plazo, por lo que no se pudieron determinar nuevos estados de hipercalcemia en estos pacientes.

La hiperplasia difusa de las paratiroides se informa en 10% (tres pacientes), otras series reportan de 11 a 19%, en dichas series se comparó el diagnóstico clínico inicial durante la exploración de rutina de las cuatro glándulas paratiroides con el diagnóstico final confirmado histológicamente.⁸

Llama la atención el diagnóstico de carcinoma de paratiroides en 10% (tres pacientes), confirmado histológicamente. El primero operado en el año de 1968, la pieza quirúrgica se reportó histopatológicamente como adenoma, se pierde el paciente y al año regresa con metástasis masivas en cuello, mediastino antero superior y pulmones; el segundo caso, se hizo el diagnóstico en transoperatorio, realizando hemitiroidectomía del lado correspondiente, en el tercer paciente el diagnóstico se sospechó macroscópicamente, se realizó hemitiroidectomía del lado correspondiente (resección del tumor en bloque). El porcentaje de casos de carcinoma de paratiroides es alto en nuestra muestra a pesar de ser pequeño el número de pacientes y es superior al reportado en la literatura (1 a 5.2%).⁷⁻¹¹

No encontramos correlación clínica entre el tamaño de la lesión de paratiroides y las cifras de calcio sérico, ni tampoco entre las cifras de calcio sérico y las manifestaciones clínicas de los pacientes.⁸

Únicamente se reportaron complicaciones postoperatorias en cinco pacientes como: hipocalcemia transitoria en el postoperatorio inmediato y dos pacientes con síndrome de hueso hambriento.^{10,12}

Del año 1964 a 1999 (35 años) se encontraron sólo 15 casos y del año 2000 al 2003 (en cuatro años), se estudiaron 15 casos. Esto hace suponer que anteriormente el diagnóstico de hiperparatiroidismo se sospechaba poco, o bien no se le daba su verdadera importancia. Se considera que la prevalencia del hiperparatiroidismo primario no ha cambiado, actualmente se busca el diagnóstico de forma intencionada, se solicita con mayor frecuencia determinaciones de calcio y fósforo sérico en estudios de rutina, chequeos médicos y en aquellos pacientes hospitalizados que ingresan por otros diagnósticos.

Conclusiones

La serie presentada es pequeña comparada con grandes centros hospitalarios,^{8,9} sin embargo, los resultados orientan

Cuadro 1. Características clínicas de pacientes con hiperparatiroidismo primario.

Alteraciones clínicas	Núm. de pacientes	Porcentaje
Litiasis renal	18	60
Hipercalcemia	18	60
Disminución de la función renal	12	40
Enfermedad ósea	8	26
Hipertensión arterial	8	26
Gastritis	6	20
Alteraciones SNC	6	20
Pancreatitis	1	3
Cataratas	2	7
Otros trastornos no relacionados con el HP	8	26
Total	30	

Cuadro 2. Indicaciones de cirugía en hiperparatiroidismo primario.

Mediciones	Guías 1990	Guías 2002
Calcio sérico (por arriba del límite normal)	1-1.6 mg. /dL.	1.0 mg. /dL.
Calcio urinario en 24 horas	> 400 mg	> 400 mg
Depuración de creatinina	Reducida en 30%	Reducida en 30%
Densidad mineral ósea	z- score < -2.0 antebrazo	t- score < -2.5 en cualquier sitio
Edad	< 50 años	< 50 años

Modificado de J Clin Endocrinol Metab 2002; 87(12):5353.

Cuadro 3. Hiperparatiroidismo primario asintomático. Recomendaciones de seguimiento:

Mediciones	Guías 1990	Guías 2002
Calcio sérico	Bianualmente	Bianualmente
Calcio urinario en 24 horas	Anualmente	Sólo en la evaluación inicial
Depuración de creatinina	Anualmente	Sólo en la evaluación inicial
Creatinina sérica	Anualmente	Anualmente*
Densidad ósea	Anualmente antebrazo	Anualmente tres sitios: columna lumbar, cadera y antebrazo
Radiografía abdominal y/o USG	Anualmente	No se recomienda

* Aplicar la ecuación de Cockcroft-Gault (índice de filtración glomerular = [(140-edad) x peso (kg.) X 0.85 (si es mujer)]/[72x creatinina (mg./dl.)].

Modificado de J Clin Endocrinol Metab 2002; 87(12): 5353.

a definir el comportamiento del hiperparatiroidismo primario en nuestro medio, se establecen las bases para mejorar el diagnóstico, se incrementa la sospecha clínica de los estados hipercalcémicos, que nos permita establecer el diagnóstico de HP, con la finalidad de evitar complicaciones crónicas derivadas de la enfermedad.^{7,13}

El HP es una entidad clínica común que afecta principalmente a mujeres en la posmenopausia aproximadamente en 1%. A pesar de que hoy en día los procedimientos de laboratorio automatizado han permitido mejorar el diagnóstico de HP, con la medición de PTH intacta por métodos inmuno-métricos, apenas menos de 10% de los casos de HP son debidamente identificados.^{6,13,14}

Los estados de hipercalcemia limítrofe o con cifras marginales de calcio continúan siendo un problema diagnóstico y aún más presentan dificultad en la toma de decisiones, permiten únicamente seguimiento a largo plazo de los estados de HP asintomático, en los casos que se demuestra deterioro de la función renal o alteraciones óseas subyacentes se deberá valorar intervención quirúrgica, siendo la resección quirúrgica el tratamiento de elección para el hiperparatiroidismo primario sintomático. Se anexan las recomendaciones de seguimiento del hiperparatiroidismo primario asintomático y las indicaciones de cirugía en el HPT¹⁵ (*Cuadros 2 y 3*).

Referencias

- Mallet LE. Immunologic assays for parathyroid hormone: Principles and utilization in disease states. In: Mazzaferri EL, Bar RS, Kreisberg (Eds.). *Advances in Endocrinology and Metabolism*. Mosby Year Book 1991; 2: 183-204.
- Silberg SJ, Bilezikian JP, Bone HG, Talpos GB, Hortwitz MJ, Stewart AF. Therapeutic controversies in primary hyperparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84: 2275-85.
- Kao PC, Grant CS, Klee GG, Khosla S. Clinical performance of parathyroid hormone immunometric assays. *Mayo Clin Proc* 1992; 67: 637-45.
- Habener J, Arnold A, Potter JT. Hyperparathyroidism. In: De Groot (Ed.). *Endocrinology* 3rd. 2a. Ed. Philadelphia: WB Saunders; 1995, p. 1044-60.
- Kleerekoper M, Sudhaker RD, Talpos GB, Bone III HG. Management of asymptomatic primary hyperparathyroidism. In: Mazzaferri EL, Bar RS, Kreisberg RA (Eds.). *Advances in endocrinology and metabolism*. Mosby Year Book 1991; 2: 205-20.
- Ljunghall S, Hellman P, Rastad, Akerström G. Primary hyperparathyroidism: Epidemiology, Diagnosis and Clinical Picture. *W J Surg* 1991; 15: 681-7.
- Hakaim AG, Esselstyn CB. Parathyroid carcinoma: 50-year experience at The Cleveland Clinic Foundation. *Clev Clin J Med* 1993; 60(4): 331-5.
- Chan AK, Quan-Yang Duh, Katz MH, Siperstein AE, Clark OH. Clinical manifestations of primary hyperparathyroidism before and after parathyroidectomy. A Case- Control Study. *Annals of Surgery* 1995; 222(3): 402-41.
- Shane E. Parathyroid carcinoma. Clinical Review. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86(2): 1-20.
- Chandran M, Defetos LJ, Stuenkel CA, Haghighi P, Orloff LA. Thymic parathyroid carcinoma and postoperative hungry bone syndrome. *Endocr Pract* 2003; 9(2): 152-6.

11. Hdz-Sánchez RV, Silva Ortiz J, Mtz-Lara E, Díaz Villanueva D, Chávez-Mtz MA. Carcinoma de la glándula paratiroides. Reporte preliminar y descripción de tres casos. *Rev Sanid Milit Mex* 2003; 57(5): 313-17.
12. Brasier AR, Nussbaum SR. Hungry bone syndrome: Clinical and Biochemical Predictors of Its Occurrence after Parathyroid Surgery. *Am J Med* 1988; 84: 654-60.
13. Consensus Development Conference Panel. Diagnosis and management of asymptomatic primary hyperparathyroidism: Consensus Development Conference Statement. *Ann Intern Med* 1991; 114: 593-59.
14. Kaplan EL, Yashiro T, Salti G. Primary hyperparathyroidism in the 1990s. Choice of Surgical Procedures for this Disease. *Ann Surg* 1992; 215(4): 300-17.
15. Bilezikian JP, Potts JT, El-Hajj Fuleihan G, Kleerekoper M, Neer R, Peacock M, Rastad J, Silverberg SJ, Udelsman R, Wells SA. Summary statement from a workshop on asymptomatic primary hyperparathyroidism: A perspective for the 21st Century. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87(12): 5353-61.
16. Khan A, Bilezikian J. Primary hyperparathyroidism: Pathophysiology and impact on bone. *J Canadian Medical Association* 2000; 163(2): 184-7.
17. Clark OH. Editorial: How should patients with primary hyperparathyroidism be treated? *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88(7): 3011-14.
18. Allendorf J, Kim L, Chabot J, D'Giorgi M, Spanknebel K, Logerfo PJ. The impact of Sestamibi scanning on the outcome of parathyroid surgery. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88(7): 3015-18.