

Hiperparatiroidismo primario

-Perspectiva actual-

Dra. Gabriela Mintegui*, Dra. Beatriz Mendoza**

* Profesora Adjunta. ** Profesora Agregada.
Clínica de Endocrinología y Metabolismo.
Facultad de Medicina. Universidad de la República
Montevideo, Uruguay.



Resumen: *el hiperparatiroidismo primario es la causa más frecuente de hipercalcemia en el paciente ambulatorio; si bien recientemente se reconoce una nueva forma de presentación: el hiperparatiroidismo normocalcémico.*

En la mayoría de los pacientes es asintomático y se llega a su diagnóstico cuando se evalúa el metabolismo fosfocálcico, ante el hallazgo de osteoporosis o baja masa ósea en la densitometría ósea.

Su etiología más frecuente es el adenoma paratiroideo. La importancia del diagnóstico temprano de esta enfermedad lleva a la disminución de sus complicaciones a largo plazo tales como la litiasis renal, la osteoporosis con o sin fracturas óseas.

El diagnóstico se realiza con la medida de hormona paratiroidea inapropiadamente elevada para un determinado nivel de calcemia. Puede asociarse a hipercalcemia y es importante la medida de vitamina D.

Luego del diagnóstico bioquímico, se debe buscar la estructura causante por métodos imagenológicos. Una vez establecida la etiología el tratamiento es quirúrgico; en caso de no poder concretarse se puede realizar tratamiento médico.

Abstract: *primary hyperparathyroidism is the most common cause of hypercalcemia in the outpatients, although the entity of normocalcemic hyperparathyroidism is well known today.*

In most patients it is asymptomatic and its diagnosis is reached by other examinations such as the application of bone densitometry or other studies of titration of the phosphocalcic metabolism.

Parathyroid adenomas are the most common etiologies. The importance of the early diagnosis of this disease leads to the reduction of its complications such as renal lithiasis, osteoporosis, bone fractures.

Diagnosis is made with inappropriately high PTH for a given level of calcemia. Hypercalciuria may be associated and vitamin D measurement is important for its correct interpretation.

After the biochemical diagnosis, the existence of the causative structure must be determined by imaging methods. Once the etiology is established, the treatment is surgical; in case of not being able to perform it can be performed medical treatment, according to each individualized patient.

Palabras clave: hiperparatiroidismo, aumento de hormona paratiroidea, hipercalcemia, nivel elevado de calcio, parathormona, hormona sintetizada por las células parafoliculares de las paratiroides.

Key words: hyperparathyroidism, increased parathyroid hormone, hypercalcemia, high calcium level, parathormona, hormone synthesized by parafollicular cells of parathyroids.

Introducción

El hiperparatiroidismo primario (HPP) es un síndrome bioquímico producido por el aumento o la producción inapropiada de hormona paratiroidea (PTH), que puede producir un aumento de la calcemia.⁽¹⁾

Es la causa más frecuente de hipercalcemia en pacientes ambulatorios. Antiguamente se consideraba una

afección rara, hoy se encuentra entre las enfermedades endócrinas más frecuentes.

En la actualidad el HPP se presenta en aproximadamente el 1% de la población adulta, pero afecta a más del 2% después de los 55 años. Se calcula una incidencia mundial que se acerca a los 4 millones de personas.⁽²⁾

La prevalencia de esta enfermedad en los Estados Unidos y Europa oscila entre 1:1.000 y 1:4.000.⁽³⁾ Se puede presentar en cualquier etapa de la vida, si bien

E-mail: gabymint@gmail.com, bmendoza61@gmail.com

afecta más a las mujeres posmenopáusicas, entre 50 y 60 años.

Predomina la forma asintomática, la cual puede detectarse ante la solicitud de calcemia total, en la valoración de baja masa ósea (BMO) u osteoporosis (OP) densitométrica o por la presencia de una fractura por fragilidad.

Etiopatogenia

La etiología no está totalmente comprendida, su origen es multifactorial. Existen diferentes genes involucrados según se trate de:

- HPP esporádico, que es lo más frecuente,
- HPP familiar o asociado a neoplasia endócrina múltiple tipo 1 o 2A (MEN 1 o MEN 2A).

Los **adenomas únicos** representan el 80-85% del total de casos de HPP, la hiperplasia glandular múltiple un 10-15%; los adenomas son múltiples de 2-5% de las veces y el carcinoma representa menos del 1%.⁽²⁾

Formas de presentación

Se reconocen tres formas de presentación:

- 1) **HPP sintomático**, cuando síntomas y signos están presentes.
- 2) **HPP asintomático**, es la forma más prevalente en el momento actual, desde que se solicita la medida de calcemia total de forma rutinaria. Se caracteriza por la ausencia de las características clínicas atribuidas clásicamente a la enfermedad.
- 3) **HPP normocalcémico (HPPN)**, una nueva entidad. En este caso los valores de calcemia se encuentran normales o en el límite superior de la normalidad.

Respecto al HPPN poco se sabe sobre su epidemiología, historia natural y manejo, dado que ha sido reconocido recién en el Tercer Taller Internacional sobre el Manejo del Hiperparatiroidismo Primario Asintomático en el año 2008 (*Third International Workshop on the Management of Asymptomatic Primary Hyperparathyroidism*).⁽⁴⁾

El reconocimiento de este nuevo fenotipo de hiperparatiroidismo primario se sostendría en la teoría que describe una presentación bifásica en su desarrollo clínico, con progresión de una fase con niveles normales de calcio total e iónico y niveles elevados de hormona paratiroidea intacta (PTHi), la fase 1; seguido de una fase más tardía con alteraciones bioquímicas características que dan lugar a la aparición de hipercalcemia, fase 2.

Por esta razón se postula que el HPPN sería una forma temprana o leve del HPP clásico.

Diversos estudios han demostrado que a pesar de la normocalcemia existirían alteraciones óseas y metabólicas asociadas con el HPPN. Hagström y cols⁽⁵⁾ en un análisis de 5202 mujeres postmenopáusicas identificaron 30 casos con HPNN y función renal normal,

demostrando que estas pacientes tienen incremento de las lipoproteínas proaterogénicas, el índice de masa corporal y los niveles de glucemia, todo lo cual *aumenta el riesgo cardiovascular y mejoraría con la realización de la paratiroidectomía*.

**Una nueva entidad,
es el HPP normocalcémico (HPPN).
En este caso los valores de calcemia
se encuentran normales
o en el límite superior de la normalidad.**

La edad al diagnóstico del HPPN es significativamente más alta que la del hipercalcémico, debido probablemente al diagnóstico más tardío de la enfermedad.

Se necesitan más estudios que permitan aclarar la evolución natural de esta variante, y establecer factores pronósticos que ayuden a identificar los pacientes que presenten mayor riesgo de complicaciones. Se considera actualmente que esta entidad está *subdiagnosticada e infravalorada*.^(6,7)

Manifestaciones clínicas

Las manifestaciones del HPP pueden deberse por un lado al exceso de PTH y a la hipercalcemia (Ver *Tabla 1 y 2*), mientras que la severidad de la sintomatología depende del tiempo de evolución de la patología, de la edad y de las comorbilidades asociadas. En la actualidad su presentación es **asintomática** en el 80% de los casos.⁽⁴⁾

Tiempo atrás la presentación habitual era mediante manifestaciones nefrourológicas u osteopatía metabólica grave. Dentro de las primeras, la nefrolitiasis cálcica y nefrocalcinosis con o sin disminución del filtrado glomerular representaba el 40-50% de los casos sintomáticos.

En la osteopatía metabólica grave (*osteítis fibrosa quística*) se podían observar quistes óseos, tumores pardos y fibrosis de los espacios medulares, que en los últimos años son sumamente raros de observar.⁽⁸⁾ La afectación ósea es predominantemente del hueso cortical, con mayor deterioro a nivel del tercio distal del radio, si bien puede comprometerse el hueso trabecular, con mayor riesgo de fracturas en esos sitios. Estas manifestaciones corresponden al efecto del aumento de PTH; debido a la hipercalcemia puede haber astenia, miopatía, estreñimiento, náuseas, vómitos, pirosis, reflujo gastroesofágico, poliuria, polidipsia e hipertensión arterial.

Manifestaciones del hiperparatiroidismo primario

- | | |
|-------------------|---------------------------------------|
| • Hipercalcemia | • Disminución del filtrado glomerular |
| • Hipofosforemia | • Nefrolitiasis |
| • Enfermedad ósea | • Aumento de producción de calcitriol |
| • Hipomagnesemia | • Acidosis tubular renal proximal |
| • Anemia | • Hiperuricemia, gota |

Tabla 1

En la actualidad las manifestaciones suelen ser menos graves, observándose sobre todo las relacionadas con el aumento de la PTHi.

Diagnóstico

Diagnóstico bioquímico

La búsqueda de HPP debería ser de rigor en aquellas subpoblaciones consideradas de mayor riesgo:

- mujeres postmenopáusicas,
- pacientes con antecedentes de urolitiasis,
- aquellos con diagnóstico de osteopenia/osteoporosis por densitometría o
- con una o más fracturas por fragilidad. ⁽²⁾

Si bien la orientación del diagnóstico de HPP siempre fue la **hipercalcemia**, dada su nueva forma de presentación, los valores de calcio total en el límite superior pueden sugerir dicha patología, cuando se acompañan de **PTHi inapropiadamente elevada** para ese valor de calcemia.

Por otra parte, entre el 80 y 90% de los pacientes con HPP tiene concentraciones de PTHi elevadas y en un 10 a 20% presentan un valor de PTH por encima del percentil 75 del rango de normalidad. ⁽⁹⁾

Poblaciones de mayor riesgo:

- **mujeres postmenopáusicas,**
- **antecedentes de urolitiasis,**
- **diagnóstico densitométrico de baja masa ósea/osteoporosis con una o más fractura por fragilidad.**

Los datos bioquímicos de **hipercalcemia asociada a niveles elevados de PTH o inapropiadamente elevados en relación a la calcemia** establecen el diagnóstico.

Se recomienda la medición de calcemia total (CaT), ⁽³⁾ con previa corrección de sus valores según albuminemia; la fórmula es la siguiente:

$$\text{Calcio total (mg/dl)} = 0,8 \times [\text{albúmina (mg/dl)} - 4].$$

Deben realizarse dos medidas de calcio sérico para confirmar el diagnóstico.

Ante la sospecha de HPP -por CaT en el límite superior o mayor al límite superior-, la siguiente prueba a realizar

es la determinación de PTHi que **se considera patológica cuando se encuentra por encima del percentil 75, en relación al método utilizado.**

En caso de presentar normocalcemia, es indicativo de HPPN. En esta situación es necesario complementar con la medida de calcio iónico, que debe estar dentro de valor normal para definirse como normocalcémico.

El HPP presenta una alta prevalencia de hipovitaminosis D, la cual se ha asociado a una presentación más severa de la patología. Para una correcta interpretación del perfil bioquímico diagnóstico del HPP **se recomienda realizar la determinación de 25(OH)D₃**, la que debería estar entre 20 o 30 ng/mL, según los diferentes autores. ⁽¹⁰⁾

Para una correcta interpretación del perfil bioquímico diagnóstico del HPP se debe asociar la medida de 25(OH)D₃, que debe estar entre 20 o 30 ng/mL

Diagnóstico etiológico

Una vez realizado el diagnóstico bioquímico de HPP, se debe continuar con el diagnóstico de **localización etiológica**, para ello, las herramientas utilizadas son la **ecografía de cuello y el centellograma paratiroideo** con Tc-99 MIBI (*metoxiisobutilisonitrilo*). ⁽¹¹⁾

Cabe mencionar que el estudio imagenológico no es imprescindible para hacer diagnóstico de HPP; se lleva a cabo **para facilitar el abordaje quirúrgico (paratiroidectomía)**. En centros altamente especializados, la cirugía se lleva a cabo aún en ausencia de imagen.

La **ecografía** posee una sensibilidad del 75-78% para detectar un adenoma único, del 34% para hiperplasia glandular y 16% para adenomas múltiples. Los falsos negativos son más frecuentes en adenomas de pequeño tamaño, lesiones ectópicas y cuando coexiste patología nodular tiroidea. Son causa de falsos positivos los nódulos tiroideos posteriores y las adenopatías cervicales.

La medicina nuclear dispone del **centellograma** con Tc-99 MIBI, que por su facilidad de realización y excelentes resultados, hoy se utiliza de manera habitual. Se ha reportado una sensibilidad del 84% para adenomas únicos, 44% para hiperplasia glandular y 29% para

Manifestaciones clínicas por exceso de PTH en HPP

Más frecuentes	Poco Frecuentes
<ul style="list-style-type: none"> • Anorexia • Fatigabilidad muscular y disfunción del SNC • Dolor abdominal • Estreñimiento • Náuseas, vómitos • Polidipsia, nicturia, poliuria • Síndrome depresivo y confusión mental • Estupor y coma en casos graves 	<ul style="list-style-type: none"> • Miopatía • Pancreatitis • Aumento de secreción de gastrina • Insuficiencia Renal Aguda y Crónica • Diabetes insípida nefrogénica • Acidosis Renal Tubular distal • Acortamiento del intervalo QT

Tabla 2

adenomas múltiples. Con respecto a la especificidad, fue reportada en forma general entre 70-85%.

El uso de SPECT-CT [unión de una gamma cámara y SPECT (*Single Photon Emission Computed Tomography*) con una CT (*tomografía computarizada*)], mejora el rendimiento en su localización y relaciones anatómicas.

No se emplean de manera habitual la tomografía axial computada (TAC), la resonancia nuclear magnética (RNM) y la tomografía por emisión de positrones (PET), pero pueden utilizarse en la búsqueda de adenomas paratiroideos más pequeños, o ante sospecha de localización ectópica. ⁽¹²⁾

En el caso de que el centellograma resulte negativo, puede solicitarse el **PET con metionina**. Este marcador ha mostrado efectividad en ubicar la estructura responsable cuando otros métodos han fracasado. En nuestro medio este estudio puede ser solicitado en el Centro Uruguayo de Imagenología Molecular (CUDIM).

Tratamiento

La **paratiroidectomía** es el único tratamiento definitivo del HPP. ⁽¹³⁾

Deben someterse a cirugía **todos los pacientes sintomáticos -hipercalcemia, litiasis renal, nefrocalcinosis, alteraciones neuromusculares, fracturas por fragilidad o signos radiológicos de osteítis fibrosa.**

En el HPP asintomático se recomienda la cirugía cuando se presenta con alguna de las siguientes situaciones:

- Menores de 50 años.
- Elevación de la calcemia superior a 1 mg/dL sobre el límite superior normal.
- Calciuria mayor a 400 mg/24 h más dos factores litogénicos (*calciuria, fosfaturia, citraturia, oxaluria y uricosuria*).

- Clereance de creatinina menor a 60 mL/minuto.
- Diagnóstico de OP clínica o densitométrica.

La paratiroidectomía es el único tratamiento definitivo del HPP

El uso de mediciones de PTHi rápidas en el intraoperatorio permite asegurar el éxito quirúrgico. Se extirpan las lesiones sospechosas e idealmente se debe medir PTHi a los 5 o 10 y 15 o 30 minutos de extirpada dicha estructura; el descenso de por lo menos el 50% del valor basal de PTH, es interpretado en principio como una extracción de la lesión responsable del HPP. ⁽¹⁴⁾

En casos en que no exista indicación quirúrgica, que no se haya localizado estructura responsable, que el terreno del paciente no permita la intervención quirúrgica o se rechace la cirugía, se puede realizar **tratamiento médico**. Este consiste en colecalciferol en dosis entre 800-2000 UI, según el valor de 25(OH)D3 y bisfosfonatos. Los estudios demuestran que no existe riesgo de aumento de la calcemia con la suplementación con vitamina D diaria. ⁽¹⁵⁾

Conclusiones

En vistas a la elevada prevalencia del HPP en la actualidad, es aconsejable su búsqueda en mujeres en la posmenopausia con compromiso óseo densitométrico (*ya sea OP o BMO*).

También hay que considerar estudiar a quienes hayan presentado fractura de muñeca, debemos recordar que el hueso cortical es el primero en afectarse en el hiperparatiroidismo primario.

Recibido: 09/10/2017
Aprobado: 04/11/2017

Bibliografía

1. Albright F. "A page out of the history of hyperparathyroidism" *J Clin Endocrinol Metab.* 1948; 8: 637-57.
2. Ercolano M, Mansur JL, Frigerio A y cols. Consenso Argentino sobre Hiperparatiroidismo Primario. Argentine Federation of Endocrine Societies: Consensus on Primary Hyperparathyroidism. Actualizaciones en Osteología 2(3):137-148,2006.
3. AAEC/AAES Position Statement. The American Association of Clinical Endocrinologists and the American Association of Endocrine Surgeons position statement on the diagnosis and management of primary hyperparathyroidism. AAEC/AAES Task Force on Primary Hyperparathyroidism *Endocr Pract.* 2005; 11(1): 49-54.
4. Bilezikian JP, Brandi ML, Eastell R, Silverberg SJ, Udelsman R, Marcocci C, Potts JT, "Guidelines for the management of asymptomatic primary hyperparathyroidism: summary statement from the Fourth International Workshop" *J Clin Endocrinol Metab.* 2014; 99(10): 3561-9.
5. Hagstrom E, Lundgren E, Rastad J, Hellman P. Metabolic abnormalities in patients with normocalcemic hyperparathyroidism detected at a population-based screening. *Eur J Endocrinol* 2006; 155: 33-9.
6. Bilezikian JP, Silverberg SJ. "Normocalcemic primary hyperparathyroidism." *Arq Bras Endocrinol Metabol.* 2010; 54(2):106-9.
7. Cusano NE, Silverberg SJ, Bilezikian JP. Normocalcemic Primary Hyperparathyroidism. *J Clin Densitom.* 2013; 16(1): 33-39.
8. Quesada Gómez JM. Evaluación diagnóstica y diagnóstico diferencial del hiperparatiroidismo primario. *Endocrinol Nutr.* 2009; 56(1):14-9.
9. Bandeira F, Griz L, Chaves N, Crispim Carvalho N, Borges LM, Lazaretti-Castro M, Borba V, de Castro C, Borges JL, Bilezikian J. Diagnosis and management of primary hyperparathyroidism - A scientific statement from the Department of Bone Metabolism, the Brazilian Society for Endocrinology and Metabolism. *Arq Bras Endocrinol Metab.* 2013; 57(6):406-424.
10. Bandeira F, Caldas G, Freese E, Griz L, Faria M, Bandeira C. "Relationship between serum vitamin D status and clinical manifestations of primary hyperparathyroidism" *Endocr Pr.* 2002; 8: 266-270.
11. Moraledis E. Radionuclide parathyroid imaging: a concise, updated, review. *Hell J Nucl Med* 2013; 16(2): 125-133.
12. Hindié E, Ugur O, Fuster D y cols. 2009 EANM parathyroid guidelines. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2009; 36:1201-1216.
13. Wilhelm SM, Wang TS, Ruan DT, y cols. The American Association of Endocrine Surgeons Guidelines for Definitive Management of Primary Hyperparathyroidism. *JAMA Surg.* 2016;151(10):959-968.
14. Utiger RD. Treatment of primary hyperparathyroidism. *N Engl J Med.* 1999; 341(17):1301.
15. Parker CR, Blackwell PJ, Fairbairn KJ, Hosking DJ. Alendronate in the Treatment of Primary Hyperparathyroid-Related Osteoporosis: A 2-Year Study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002; 87(10):4482-4489