

UNIVERSIDAD SAN FRANCISCO DE QUITO USFQ

Colegio de Ciencias de la Salud

Paciente femenina de 67 años con dolor óseo
Análisis de casos

Pablo Andrés Cisneros Arias

Medicina

Trabajo de titulación presentado como requisito
para la obtención del título de
Médico

Quito, 31 de agosto de 2017

UNIVERSIDAD SAN FRANCISCO DE QUITO USFQ
COLEGIO CIENCIAS DE LA SALUD

**HOJA DE CALIFICACIÓN
DE TRABAJO DE TITULACIÓN**

Paciente Femenina de 67 Años con Dolor Óseo

Pablo Andrés Cisneros Arias

Calificación:

Nombre del profesor, Título académico

Pablo de la Cerda, MD.

Firma del profesor

Quito, 31 de agosto de 2017

Derechos de Autor

Por medio del presente documento certifico que he leído todas las Políticas y Manuales de la Universidad San Francisco de Quito USFQ, incluyendo la Política de Propiedad Intelectual USFQ, y estoy de acuerdo con su contenido, por lo que los derechos de propiedad intelectual del presente trabajo quedan sujetos a lo dispuesto en esas Políticas.

Asimismo, autorizo a la USFQ para que realice la digitalización y publicación de este trabajo en el repositorio virtual, de conformidad a lo dispuesto en el Art. 144 de la Ley Orgánica de Educación Superior.

Firma del estudiante: _____

Nombres y apellidos: Pablo Andrés Cisneros Arias

Código: 105979

Cédula de Identidad: 0703650614

Lugar y fecha: Quito, 31 de agosto de 2017

DEDICATORIA

A mi familia, la cual ha estado constantemente apoyándome durante los 6 años de carrera de forma incondicional y que lo seguirá haciendo cuando emprenda un nuevo camino tras dejar atrás la facultad de medicina de la USFQ y el Hospital de los Valles, los cuales han sido mi segundo hogar durante esta transición. Este trabajo es una pequeña forma de reflejar lo aprendido bajo la tutela de todos mis profesores que durante todo el trayecto no solo me han enseñado con gran fervor la ciencia médica, sino que también me inculcaron un gran amor a la carrera y el sentido de responsabilidad que conlleva.

RESUMEN

Mujer de 67 años con artritis reumatoide (AR) que acude a la consulta por presentar dolor en manos y brazos de varios meses de evolución y refractario a manejo clínico para AR. Se acompaña de fatiga y constipación que necesita ser manejada con laxantes de forma periódica. Además, presenta 3 cuadros de nefrolitiasis previos y un cuadro de pseudo obstrucción intestinal en el último año. Sus exámenes muestran PTH elevada y calcio dentro de rangos normales. Posteriormente se realiza ecografía de tiroides en donde se encuentra un hallazgo sugestivo de adenoma paratiroideo en la porción superior del lóbulo tiroideo derecho. Se establece diagnóstico de hiperparatiroidismo primario normocalcémico. Tras realizar paratiroidectomía de ambas paratiroides de lado derecho debido a “compromiso” de tejido tiroideo, la paciente muestra mejoría clínica y normalización de PTH. Sin embargo, un mes después de la cirugía, el síntoma principal vuelve a recurrir por lo que se ordena gammagrafía en donde se encuentra un hallazgo sugestivo de adenoma en paratiroides inferior izquierdo. Se piensa en diagnóstico de HPTP asincrónico. Posteriormente se realiza paratiroidectomía de glándula paratiroides inferior izquierda, mostrando mejoría clínica y normalización de PTH.

PALABRAS CLAVE: CALCIO, HIPERCALCEMIA, PTH, HPTP, ASINCRÓNICO.

ABSTRACT

A 67-year-old woman with rheumatoid arthritis (RA) who came to the clinic for pain in the hands and arms of several months of evolution and refractory to clinical management for RA, accompanied by fatigue and constipation that needs to be handled with laxatives periodically. In addition, it presents 3 episodes of previous nephrolithiasis and one of episode of intestinal pseudo obstruction in the last year. Exams were ordered and showed a high PTH and normal calcium levels. A thyroid ultrasound is performed and showed a suggestive finding of parathyroid adenoma in the right upper lobe. The diagnosis of normocalcemic primary hyperparathyroidism is established. A parathyroidectomy of two right-sided parathyroids were performed. The patient showed clinical improvement and normalization of PTH. However, within a month after surgery, the main symptom recurred. Therefore, a scintigraphy is ordered and showed a suggestive finding of an adenoma in the left lower parathyroid. A diagnosis of asynchronous PHTP is thought. Parathyroidectomy of the left lower parathyroid gland was performed, showing clinical improvement and normalization of PTH.

KEY WORDS: CALCIUM, HYPERCALCEMIA, PTH, PHTP, ASYNCHRONOUS

TABLA DE CONTENIDO

Introducción.....	10
Desarrollo del Tema.....	12
Anamnesis.....	12
Examen Físico.....	14
Evolución diagnóstica y manejo.....	15
Revisión bibliográfica y análisis del caso.....	25
Abordaje dolor crónico.....	25
Hiperparatiroidismo.....	28
Hiperparatiroidismo primario.....	29
Diagnóstico.....	35
Manejo.....	39
Hiperparatiroidismo primario normocalcémico.....	44
Niveles de calcio normal en sangra ajustados para la edad.....	45
Hiperparatiroidismo primario persistente y asincrónico.....	47
¿Puede enmascara la deficiencia de vitamina D la calcemia en un hiperparatiroidismo primario?.....	49
¿Qué hacer cuando existe sospecha de MEN-1?.....	52
Histopatología paratiroides.....	59
Conclusiones.....	61
Referencias bibliográficas.....	63
Anexo A: Hallazgos de imagen de Antecedentes Personales.....	69

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla No. 1: Exámenes de laboratorios iniciales de la paciente.	16
Tabla No. 2: Exámenes de laboratorio de primer control post quirúrgico (21 después).	19
Tabla No. 3: Exámenes de laboratorio y densidad mineral ósea de segundo control aprox. 2 meses postquirúrgico.	20
Tabla No. 4: Exámenes de laboratorio de tercer control postquirúrgico.	21
Tabla No. 5: Exámenes de laboratorio de control subsecuente.	21
Tabla No. 6: Resultados de laboratorio de control subsecuente post re intervención quirúrgica.	23
Tabla No. 7: Resultados de laboratorio de control 1 mes después de segunda cirugía.	24
Tabla No. 8: Criterios de la ACR/EULAR para remisión de artritis reumatoide.	28
Tabla No. 9: Manifestaciones renales de HPTP.	31
Tabla No. 10: Manifestaciones clínicas del exceso de secreción de PTH.	33
Tabla No. 11: Manifestaciones clínicas de hipercalcemia.	34
Tabla No. 12. Causas de hipercalcemia.	35
Tabla No. 13: Sensibilidad y Valor predicto positivo de las diferentes pruebas de localización (imagen) en pacientes con HPTP.	38
Tabla No. 14: Criterios para indicación de cirugía en pacientes con HPTP.	40
Tabla No. 15: Causas de hiperparatiroidismo secundario.	44
Tabla No. 16: Tumores asociados en MEN-1 secretores de hormona.	54
Tabla No. 17: Tumores asociados en MEN-1 no secretores de hormona.	54
Tabla No. 18: Tumores secretores en MEN1, edad de screening, laboratorios recomendados y acción a tomar.	56
Tabla No. 19: Causas de cromogranina A elevado.	57

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura No. 1: Manos de paciente al EF.	14
Figura No. 2: Ecografía de partes blandas (de cuello) al momento de sospecha de HPTP. ...	17
Figura No. 3: Placa histopatológica del tejido paratiroideo	18
Figura No. 4: Gammagrafía de paratiroides con MIBI Tc-99m.	22
Figura No. 5: Algoritmo de posibilidades diagnósticas según el tipo de dolor crónico.	27
Figura No. 6: Cráneo con patrón de desmineralización por HPTP.	32
Figura No. 7: Algoritmo diagnóstico de HPTP.	36
Figura No. 8: Niveles normales de calcio ajustados para la edad.	46
Figura No. 9: Evolución de la PTH, vitamina D y calcio.	52
Figura No. 10: Algoritmo diagnóstico de MEN-1.	54
Figura No. 11: Histología Normal de la glándula paratiroides.	60
Figura No. 12: Histopatología adenoma paratiroideo.	60
Figura No. 13: Placas histológicas de hiperplasia paratiroidea.	61

INTRODUCCIÓN

El hiperparatiroidismo primario (HPTP) es un trastorno en donde se encuentran niveles elevados de PTH y generalmente niveles de calcio también elevados (2). En aproximadamente el 80% de los casos la causa se debe a un adenoma paratiroideo, siendo causas menos comunes la hiperplasia paratiroidea (aprox. 15%) y el carcinoma tiroideo (<1%) (12). Usualmente, el diagnóstico y tratamiento resultan sencillos, pero en un pequeño porcentaje de los casos, los pacientes presentan escenarios complejos (HPTP normocalcémico, deficiencia de vitamina D, HPTP asincrónico) que pueden dificultar el abordaje clínico. El hiperparatiroidismo primario normocalcémico es una presentación poco usual de la enfermedad (4), en donde los niveles de calcio se mantienen dentro de rangos normales a pesar de la elevación documentada de PTH. Es importante recalcar, que el calcio es el único electrolito que varía en rangos según la edad y que conforme la persona envejece maneja valores menores, por lo que los valores de calcio deben ser ajustados según la edad del paciente, siendo este un tema no bien manejado por el personal médico (5). Por otro lado, en ocasiones el diagnóstico de HPTP puede presentarse como algo más complejo que un simple adenoma paratiroideo o hiperplasia paratiroidea glandular (las causas más usuales), por lo que cuando el cuadro recurre se puede pensar en un diagnóstico de HPTP asincrónico o metacrónico, un cuadro en el que se presenta una recidiva del hiperparatiroidismo por un segundo suceso diferente al primero (otro adenoma o hiperplasia) y que puede estar asociado hasta en el 50% de casos con neoplasia endócrina múltiple 1 (MEN-1), una enfermedad autosómica dominante con afección poliglandular primordialmente en hipófisis, páncreas y paratiroides, complicando de esta manera el manejo del paciente con HPTP (2, 15).

En el siguiente reporte de caso se aborda un hiperparatiroidismo primario tratado quirúrgicamente, que tras la cirugía la paciente muestra mejoría, sin embargo en un periodo corto, el cuadro vuelve a recurrir por lo que se da el diagnóstico de hiperparatiroidismo

primario asincrónico, de igual manera tratado en una segunda cirugía. También se muestra una revisión bibliográfica con respecto al tema.

DESARROLLO DEL TEMA

Anamnesis

Datos de filiación.

Pcte femenina de 67 años

Motivo de consulta.

Dolor en manos y brazos

Enfermedad actual.

Paciente refiere que desde hace aproximadamente 3 meses presenta dolor de manos y muñecas, EVA 10/10, constante que se irradia hacia la metáfisis de brazo, que empeora durante la noche y con el frío y que mejora con el calor. Refiere que se automedica tramadol en gotas 2 veces al día (TRAMAL) sin notar mejoría por lo que agrega paracetamol (FINALIN) notando leve mejoría del dolor (disminuye a EVA 6/10). El dolor se asocia a leve debilidad que lleva a pérdida de funcionalidad en manos. No se asocia a edema, eritema, ni calor. Niega rigidez matutina o dolor en articulaciones de mano y brazo. Ante el cuadro de artritis reumatoide de base, la paciente acude a especialista quien piensa en una reactivación de la enfermedad por lo que realiza exámenes y ajusta medicación para manejo de AR (suspende metotrexate e inicia leflunamida). Sin embargo, al no notar mejoría acude a médico internista para manejo de dolor.

Hábitos.

1. Alcohol No
2. Tabaco 49 paquetes/año
3. Alimentario 2 veces día
4. Miccional 3 veces día

5. Defecatorio 1/ día con uso de laxantes

Alergias.

- No refiere

Antecedentes patológicos personales.

- Artritis Reumatoide (1999) en tratamiento con leflunamida (previamente con metotrexate y rituximab). Se cambia medicación por lo mencionado en la enfermedad actual.
- Infección de tracto urinario recurrente asintomática (2008).
- Insomnio (2006)
- Nefrolitiasis (2012) (Anexo A)
- Osteoporosis (2013) (Anexo A)
- Herpes Zoster (2014) relacionado a tratamiento para Artritis reumatoide
- Oclusión intestinal de resolución espontánea (2015) (Anexo A)

Antecedentes ginecoobstétricos.

- G4 P0 C3 A1
- Menarquia: 13 años
- Mamografía: hace 1 año normal
- PapTest: clase I
- Menopausia 48 años. No TRH

Antecedentes quirúrgicos.

- Apendicectomía (1963)
- Tonsilectomía (1973)
- Rinoplastia estética (1986)
- Cirugía de catarata bilateral (2010)
- Urolitiasis con resolución por litotripsia por 5 ocasiones desde 2012-2016

Antecedentes patológicos familiares.

- Artritis reumatoide: abuela, tías maternas, madre
- HTA: 2 hermanas
- Cáncer

Páncreas: abuela materna y madre

Pulmón: tío materno

Colon: hermano

Útero: hermana

- Cirrosis no alcohólica: Hermana

Medicación.

- Aciclovir 400 mg VO QD
- Leflunomida 20 mg VO QD
- Paracetamol 500mg/cafeína 65 mg (Finalín Forte) 2 tab VO C/6 horas
- Zopiclona 7.5 mg VO HS
- Nafazolina Solución Oftálmica 1 gota c/6h

Examen físico

Al examen físico se encuentra una paciente hemodinámicamente estable, afebril con un IMC de 21.7.

Consciente, orientada en 3 esferas.

No focalidad neurológica, pares craneales conservados, fuerza miembro superior proximal 5/5, distal 4/5 (hallazgo asociado a dolor), sensibilidad conservada.

Boca: mucosas orales húmedas, vasos varicosos región sublingual.

Cuello: glándula tiroides bilobulada, presencia de formaciones nodulares difusas.

Cardiopulmonar: RscsRs, soplo sistólico 1/6, foco aórtico; MV conservado, no ruidos sobreañadidos.

Abdomen: cicatrices quirúrgicas, suave, no doloroso a la palpación, RHA aumentados.

Extremidades: Reflejos osteotendinosos conservados. Dolor a la palpación y al movimiento pasivo en hombros, antebrazo, muñecas y tobillos. Se aprecia ligera desviación cubital de dedos de la mano, signo de cuello de cisne en quinto dedo de mano derecha, signo de ojal en primer dedo de mano izquierda. No otros signos de deformaciones articulares asociado a AR. Se percibe debilidad leve a la flexión de muñecas asociado a dolor. En pies se aprecia espolón bilateral a nivel de primer metatarso, doloroso a la palpación.

No puntos gatillantes de fibromialgia



Figura No. 1: Manos de paciente al EF. Se aprecia los signos mencionados en examen físico.

Evaluación diagnóstica y manejo

Posterior a la recolección de datos clínicos en anamnesis y examen físico, se procede a ordenar los siguientes exámenes de laboratorio, encontrándose lo siguiente:

Examen	Resultado	Rango
Proteínas totales	7.40 g/dL	6.3-8.2 g/dL
Albumina	3.90 g/dL	3.4-5.4 g/dL
Globulina	3.50 g/dL	1.5-3 g/dL
Calcio total	10.0 mg/dL	8.4-10.1 mg/dL
Calcio iónico	1.19 mMol/L	1.12-1.35 mg/dL
Calcio en orina de 24 h	175.5 mg/24 h	100-300 mg/dL
Fósforo	3.20 mg/dL	2.5-4.5 mg/dL
Magnesio	1.80 mg/dL	1.6-2.4 mg/dL
Hormona paratiroidea (PTH)	90.30 pg/ml	16-86 pg/mL
PCR cuantitativo	0.34 mg/dL	<10mg/dL
25-Hidroxicolecalciferol	15.7 ng/dL	>20 ng/ml
Creatinina	0.73 mg/dL	0.6-1.3 mg/dL
Urea	40.5 mg/dL	13-45 mg/dL
Ácido úrico	3.80 mg/dL	2.4-6.1 mg/dL
TSH	3.65 uU/ml	0.27-4.2 uUI/mL
fT4	0.97ng/dL	0.82-1.77 ng/dL
Hemoglobina	15.5 g/dL	12-15.5 g/dL
Hematocrito	46.2 %	35-47%

Tabla No. 1: Exámenes de laboratorios iniciales de la paciente. Se indica los resultados de laboratorio de la primera aproximación diagnóstica de la paciente. En negrita muestran alteración cuantitativa.

Tras obtener los resultados, se plantea el diagnóstico de hiperparatiroidismo normocalcémico.

Ante la sospecha de hiperparatiroidismo primario se ordena realizar un eco de partes blandas

(de cuello) para valoración de paratiroides, en donde se encuentra un hallazgo sutil en la paratiroides del lóbulo derecho superior, *sugere* de adenoma paratiroideo.

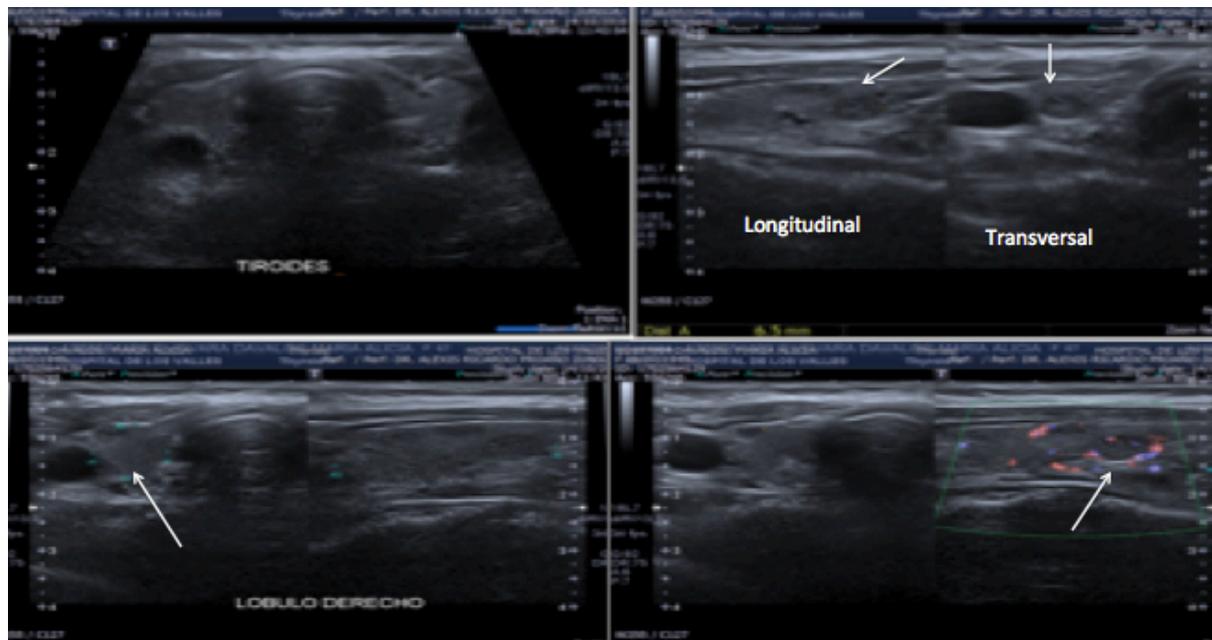


Figura No: 2: Ecografía de partes blandas (de cuello) al momento de sospecha de HPTP. Se aprecia imagen nodular de ecogenicidad mixta en lóbulo derecho de tiroides, *sugestivo* de adenoma paratiroideo.

Con el conjunto de *clínica* (dolor óseo, nefrolitiasis + urolitiasis recurrente, constipación constante), *laboratorio* (PTH elevada, calcio normal) e *imagen* (sugestivo de adenoma paratiroideo) se establece el diagnóstico de hiperparatiroidismo primario normocalcémico que tiene por etiología un adenoma paratiroideo. Posteriormente se programa cirugía (paratiroidectomía derecha). Los hallazgos quirúrgicos fueron: 1) nódulo en polo inferior de lóbulo tiroideo derecho de 1.5cm de color café amarillento independiente de la tiroides. 2) Nódulos sólidos de 1cm y 0.8 cm de diámetro en región media de lóbulo tiroideo derecho adherido a la tráquea. Durante la cirugía se decidió realizar una lobectomía derecha de la

tiroides debido a que no se pudo apreciar de forma clara los límites del tejido paratiroideo sobre la tiroides + los hallazgos de nódulos tiroideos en lóbulo derecho. Tras resección de paratiroides se comprueba niveles de PTH transquirúrgico, los cuales se reducen de la forma esperada (>50%). Los estudios de tejido por congelación transoperatorio (ETO) fueron benignos para los tejidos extraídos.

El resultado histopatológico reporta neoplasia folicular vs microcarcinoma papilar con negatividad para malignidad (no metástasis, no compromiso de membrana basal) de glándulas paratiroides. Tras segunda revisión de patología, se aprecia un nódulo milimétrico (glandular) de 2mm de diámetro, hallazgo que no permitió confirmar ni descartar hiperplasia.

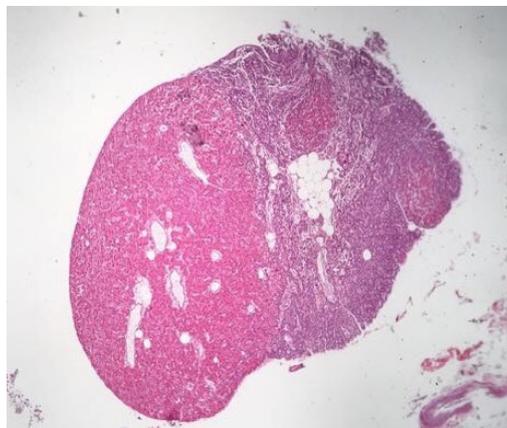


Figura No. 3: Placa histopatológica del tejido paratiroideo. Se aprecia un nódulo bien delimitado de tejido glándular.

La paciente fue manejada con calcio + vitamina D 1500mg/200 UI con el fin de evitar riesgo de hipocalcemia y para reposición concomitante de vitamina D. Durante, la hospitalización no mostró signos de hipocalcemia.

Al control posterior, 21 días después de la cirugía, la paciente muestra signos claros de mejoría clínica, como disminución de dolor, disminución de nódulos en pies, estreñimiento resuelto, sin signos evidentes de hipocalcemia. Se ordenan exámenes de control con los siguientes resultados.

Laboratorio	Resultado	Rango
Calcio	9.31 mg/dL	8.4-10.1 mg/dL
Calcio iónico	1.18 mmol/L	1,1-1,3 mmol/L
Fósforo	2.5 mg/dL	2.5-4.5 mg/dL
TSH	3.5 uUI/mL	0.27-4.2 uUI/mL
Ft4	1.1 ng/dL	0.82-1.77 ng/dL
PTH	17 pg/mL	16-86 pg/mL

Tabla No. 2: Exámenes de laboratorio de primer control post quirúrgico (21 después).

Se evidencia mejoría significativa se decide seguimiento en 1 mes y laboratorios nuevos. Se mantiene suplemento de calcio y vitamina D debido a cuadro de osteoporosis instaurado previamente. Se considera posible uso de bifosfonatos en próximos controles si persiste densitometría con score bajo (>2.5 desviaciones estándar por debajo de la media).

Tras 30 días de su última evaluación la paciente se presenta nuevamente con cuadro de dolor en manos, de las mismas características que en la primera consulta. Sin embargo no ha recurrido estreñimiento ni urolitiasis. Se acompaña de fatiga. Los valores de laboratorio (PCR) son negativos para una reactivación de su artritis reumatoide.

Laboratorio	Resultado	Rango
WBC	5940 /mL	4500-11000 WBC/mL
Hemoglobina	14 g/dL	12-15.5 g/dL
Hematocrito	41.4%	35-47%
PCR	0.2 mg/dL	<10mg/dL
Creatinina	0.72 mg/dL	0.6-1.3 mg/dL
TSH	6.37 uUI/mL	0.27-4.2 uUI/mL
Ft4	0.76 ng/dL	0.82-1.77 ng/dL
Calcio	9.57 mg/dL	8.4-10.1 mg/dL
Fósforo	3.78 mg/dL	2.5-4.5 mg/dL
DMO Columna	-3DS	No menor de 1 DS
DMO pelvis	-2.5DS	No menor de 1 DS
DMO radio	-6.2DS	No menor de 1 DS
Vitamina D (D 25 OH)	19.4 ng/mL	>20 ng/ml

Tabla No. 3: Exámenes de laboratorio y densidad mineral ósea de segundo control aprox. 2 meses postquirúrgico. Se muestran los resultados obtenidos en control. En negrita los valores alterados.

Se inicia Levotirixona a dosis de 75ug QD.

Tras esto, se sigue a la paciente y se ordenan nuevos laboratorios en 30 días

Laboratorio	Resultado	Rango
Calcio	9.54 mg/dL	8.4-10.1 mg/dL
Calcio en orina parcial	37.53 mg/dL	6.7-21.3 mg/dL
Fósforo en orina parcial	67.6 mg/dL	40-136 mg/dL
Creatinina	0.7 mg/dL	0.6-1.3 mg/dL
AMP cíclico en orina	2.5 nmol/dL	1.3-3.7 nmol/dL
PTH	148 pg/mL	17-87 pg/mL

Tabla No. 4: Exámenes de laboratorio de tercer control postquirúrgico. Se muestran resultados obtenidos. Se encuentra PTH elevada. Calcio en orina y AMP cíclico normales.

Con estos resultados se sospecha de forma concreta en una recidiva del hiperparatiroidismo.

Se decide conducta expectante y nueva valoración en un mes.

En la siguiente valoración se ordenan nuevos exámenes en donde se aprecia lo siguiente:

WBC	5400	4500-11000 WBC/mL
Hemoglobina	14.7	12-15.5 g/dL
Hematocrito	44.8	35-47%
PCR	1.39 mg/dL	<10mg/dL
Creatinina	0.67	0.6-1.3 mg/dL
PTH	187 pg/mL	17-87 pg/mL
Calcio	9.1 mg/dL	8.4-10.1 mg/dL
Calcio iónico	1.13 mmol/L	1,1-1,3 mmol/L

Tabla No. 5: Exámenes de laboratorio de control subsecuente. Se observan los resultados obtenidos como parte de seguimiento a la paciente.

Con estos resultados, se sospecha una recidiva del cuadro de hiperparatiroidismo por lo que se ordena una gammagrafía con MIBI Tc-99m, la cual descarta tejido ectópico y muestra un adenoma paratiroideo inferior izquierdo.



Figura No. 4: Gammagrafía de paratiroides con MIBI Tc-99m. Muestra los resultados obtenidos a los 10 minutos, 1 hora, 2 horas tras infundir el radioisotopo. La interpretación se encuentra en el texto.

Los hallazgos de la gammagrafía sugieren un nuevo diagnóstico: HPTP asincrónico o metacrónico. Se discute el caso con cirugía general y endocrinología para determinar manejo. Se decide someter a la paciente a una segunda intervención quirúrgica.

La paciente es sometida a una paratiroidectomía inferior izquierda. Dentro de los hallazgos quirúrgicos se encontró una glándula paratiroidea inferior mayor a 1 cm de diámetro y una

glándula paratiroidea superior de menos de 1 cm de diámetro. Tras extirpar la paratiroides inferior izquierda se realiza comprobación de PTH a los 10 minutos, con resultados esperados (disminución >50% de los niveles de PTH). Además, se comprueba con estudio de tejido por congelación transoperatorio (ETO) que tejido extraído era de glándula paratiroidea efectivamente y de características benignas. Durante la hospitalización la paciente no mostró signos de hipocalcemia por lo que fue dada de alta tras 2 días de hospitalización. Previo al alta se realiza una medición de vitamina D (25 OH), la cual se encontró en 9.60 ng/mL (>20).

Al control 9 días tras la cirugía, se aprecia mejoría clínica con disminución de dolor. No refiere constipación ni fatiga. Dada la asociación del cuadro de HPTP asincrónico con MEN-1 se ordena los siguientes exámenes de laboratorio para seguimiento de cuadro de base y screening de probable MEN-1:

Laboratorio	Resultado	Rango
PTH	64.4 pg/mL	17-87 pg/mL
Calcio	9.3 mg/dL	8.4-10.1 mg/dL
Magnesio	1.79 mg/dL	1.6-2.4 mg/dL
Fósforo	3.4 mg/dL	2.5-4.5 mg/dL
Prolactina	19 ng/mL	1.9-25 ng/mL (mujer)
Insulina basal	2.6-24.9 UU/mL	2.6-24.9 UU/mL
IGF-1	39 ng/mL	69-200 ng/mL
Gastrina	98.2 pg/mL	13-115 pg/mL
Cromogranina A	124.6 ng/mL	<100 ng/mL

Tabla No. 6: Resultados de laboratorio de control subsecuente post re intervención quirúrgica.

Se mantiene complemento de calcio y vitamina D y se ordena seguimiento de PTH, calcio y vitamina D en 3 semanas.

En el control posterior (1 mes después de segunda cirugía) se encuentra paciente clínicamente estable, sin recidiva de dolor óseo, estreñimiento o urolitiasis. Se ordenan los siguientes exámenes de laboratorio:

Laboratorio	Resultado	Rango
Calcio	10.2 mg/dL	8.4-10.1 mg/dL
PTH	72.7 pg/mL	17-87 pg/mL
D 25 OH	21.4 ng/mL	>20 ng/mL
D 1.25 OH	66 pg/mL	18-78 pg/mL

Tabla No. 7: Resultados de laboratorio de control 1 mes después de segunda cirugía.

Ante la mejoría del perfil de vitamina D se descarta complemento de vitamina D y calcio para poder observar la evolución de la paciente. Se ordena seguimiento en 3 meses con nuevos laboratorios: PTH, calcio, vitamina D, TSH y T4. Se ordena también cromogranina A en 6 meses para decidir sobre necesidad de profundizar screening de MEN-1. La paciente mantendrá seguimiento del problema posterior a la presentación de este trabajo, por lo que el caso se mantiene abierto para seguimiento. Además, se mantiene abierta el análisis del resultado histopatológico de la segunda cirugía que en una primera revisión del tejido, no se encontró alteración histológica.

Durante la secuencia del caso, aparece un dato importante a tomar en cuenta: una de las hijas de la paciente acude al servicio de endocrinología para valoración de un posible cuadro de hiperparatiroidismo.

Revisión bibliográfica y análisis del caso

A continuación se discutirá y analizará diferentes aspectos del caso que incluyen los siguientes temas de relevancia:

1. Abordaje del dolor óseo
2. Hiperparatiroidismo Primario: etiología, cuadro clínico, diagnóstico, manejo, pronóstico
3. Hiperparatiroidismo normocalcémico
4. Deficiencia de vitamina D en HPTP
5. Interpretación correcta de los niveles de calcio
6. HPTP asincrónico y asociación con MEN-1
7. Screening de MEN-1
8. Histopatología de HPTP

Abordaje del dolor crónico.

El dolor es una de las formas más comunes y debilitantes quejas de un paciente y su entorno. No existe una definición clara del dolor crónico, dado a la gran controversia que genera el definir un punto de corte en cuestión de tiempo. Algunos autores pueden considerar >3 meses mientras que otros pueden considerar >6 meses (25).

Un abordaje adecuado del dolor crónico incluye un manejo paliativo del dolor mientras se trata de establecer su etiología. Las herramientas utilizadas deben incluir una anamnesis y examen físico apropiados y otros estudios como de laboratorio o imagen de ser necesarios con el fin de poder encontrar una etiología concreta (26).

Podemos clasificar el dolor crónico en 4 categorías: neuropático, musculo esquelético, inflamatorio, mecánico/compresivo (26).

La historia clínica debe ser detallada con respecto a las características del dolor (localización, irradiación, intensidad, calidad, factores desencadenantes o paliativos, si afecta a la calidad de vida, al dormir, etc.) El examen físico puede brindarnos información valiosa, razón por lo cual debe ser completo y obligatoriamente incluir un examen neurológico. (26)

No existen laboratorios de rutina para el diagnóstico de dolor crónico. Sin embargo, un análisis de exámenes generales en el que se incluyan biometría hemática, electrolitos (sodio, potasio y calcio) y PCR puede ayudarnos a encontrar la causa de base.

Los exámenes de imagen no son mandatorios, pero de ser considerados, según criterio médico, deben permitir descartar o confirmar una patología en específica (26).

Por lo general, al ser un síntoma inespecífico, no existe una guía específica sobre el abordaje del dolor. Se recomienda que cuando exista un cuadro de dolor sin causa aparente, de características marcadas (ej. dolor severo) o que altera la funcionalidad del paciente se inicie un abordaje del cuadro clínico (27). Un probable abordaje puede partir desde las características del dolor como se muestra a continuación:

Assessment of Chronic Nonmalignant Pain

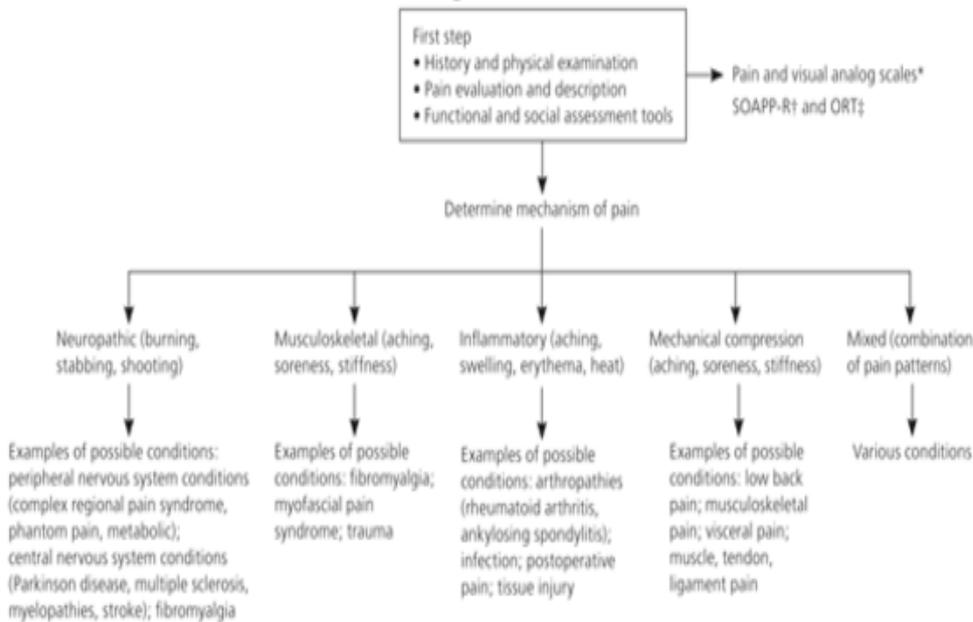


Figura No. 5: Algoritmo de posibilidades diagnósticas según el tipo de dolor crónico.

Muestra un abordaje clínico según las características del dolor (28).

En este caso, tenemos una paciente con artritis reumatoide (AR). Sin embargo, las características clínicas del dolor de la paciente difieren del tipo de dolor que presentan los pacientes con AR como son la rigidez matutina, hinchazón y dolor en las articulaciones (particularmente las de las manos). Además, a lo largo del caso, nunca se pudo evidenciar una elevación del PCR (2). Como se observa a continuación, se puede considerar por ende, que la AR de la paciente está en fase de remisión, por lo que su cuadro de dolor no se explicaría por el antecedente de AR.

CUADRO 321-3 Definición provisional del *American College of Rheumatology* y de la *European League Against Rheumatism* (ACR/EULAR) de la remisión de la artritis reumatoide

En cualquier punto cronológico, el paciente debe cumplir con los siguientes requisitos:

Tener ≤ 1 articulaciones dolorosas

Tener ≤ 1 articulaciones hinchadas

Proteína C reactiva ≤ 1 mg/100 ml

Valoración global por parte del paciente ≤ 1 (en una escala de 0-10)

0

En cualquier punto cronológico, el paciente debe tener una calificación del Índice Simplificado de Actividad de Enfermedad ≤ 3.3 .

Fuente: Adaptado de Felson et al.

Tabla No. 8: Criterios de la ACR/EULAR para remisión de artritis reumatoide. Se exponen los criterios que indican remisión de actividad (2).

Hiperparatiroidismo.

Es una enfermedad que se caracteriza por la excesiva producción de paratohormona, la cual es regulada directamente por la concentración de calcio ionizado en plasma (1). La PTH tiene como función incrementar los niveles de calcio libre o iónico (el biológicamente activo) en plasma (6). Para ello, la PTH actúa en 2 sitios diferentes de forma directa (hueso y riñón) y en otro de forma indirecta (intestino por medio de vitamina D). En el hueso actúa sobre la matriz ósea, en donde activa los osteoclastos, provocando recambio óseo y liberando calcio y fósforo del hueso. A nivel renal tiene dos funciones: 1) aumentar la reabsorción de calcio en túbulos distales y promover la eliminación de fósforo del organismo (el cual fija el calcio en plasma), 2) hidroxilar la vitamina D (25 OH) para convertirla en su forma 1.25OH, la cual actúa en el intestino, fijando el calcio de la dieta (6).

De esta manera, el incremento de esta hormona produce niveles elevados de calcio en plasma así como también disminución de fósforo en sangre y fosfaturia. Se puede dividir tanto en afección primaria, como secundaria e incluso terciaria (1).

El hiperparatiroidismo primario es una secreción aumentada de PTH de las glándulas paratiroides por aumento de su función, sin responder a un estímulo externo. La forma secundaria responde a un estímulo crónico, ya sea falla renal o deficiencia de vitamina D. Finalmente, El hiperparatiroidismo terciario se trata de una entidad que se ha instaurado de forma autónoma luego de un estímulo prolongado (ej. hiperparatiroidismo secundario), es decir, que a pesar de corregir la causa de base del hiperparatiroidismo, la entidad se mantendrá presente debido a una falla propia de las glándulas, las cuales se mantendrán hipersecretantes (1).

Hiperparatiroidismo primario (HPTP)

El hiperparatiroidismo primario es una entidad patológica que se caracteriza por aumento de la PTH, generando hipercalcemia e hipofosfatemia así como otros trastornos secundarios a la elevación de la PTH como se expone más adelante. Los signos o síntomas son numerosos: nefrolitiasis recidivante, úlcera péptica, alteraciones mentales, y con menos frecuencia, resorción ósea aumentada. Usualmente el curso de la enfermedad es benigno. Sin embargo, pueden ocurrir crisis paratiroides en donde el cuadro clínico empeora de forma súbita por un aumento de calcio en niveles mucho mayores a la calcemia usual de los pacientes, lo que conlleva a presentar complicaciones importantes como deshidratación y coma (2).

La etiología del HPTP se basa en tumores paratiroides que se encuentran usualmente como adenomas aislados sin otra endocrinopatía, pero que sin embargo pueden formar parte de síndromes hereditarios como MEN (Neoplasia endocrina múltiple) (2).

En casi el 80% de los pacientes la causa del hiperparatiroidismo primario es una sola glándula hiperfuncionante (2). La anomalía suele ser una neoplasia benigna o un adenoma. Raramente se trata de un carcinoma paratiroideo (<1%). En ciertos casos pueden existir varios adenomas (2-4%) (12). En el 15% de los casos puede existir hiperplasia paratiroidea de células principales (glándulas hiperfuncionantes), por lo general asociado a un trastorno hereditario como MEN 1 (neoplasia endocrina múltiple (hipófisis y páncreas) o también conocido como Síndrome de WERMER –alteración de un gen supresor de tumores en el cromosoma 11q13), MEN2A (feocromocitoma, carcinoma medular e hiperparatiroidismo), MEN2B (neuromas múltiples, rara vez hiperparatiroidismo). Otros trastornos como hiperparatiroidismo con tumor mandibular están también relacionados. Esta última entidad (autosómica dominante) consiste en la formación de un fibroma en la mandíbula y alteración renal por sobre activación de las glándulas paratiroideas. Otros casos como hiperparatiroidismo aislado familiar no sindrómico pueden ser parte de cualquiera de estos síndromes (2).

Los adenomas se localizan con mayor frecuencia en las paratiroides inferiores, con predominio de las células principales tanto en la hiperplasia como en los adenomas. El carcinoma paratiroideo no suele ser de naturaleza agresiva, por lo que una vez extirpado no suele recurrir (2).

En cuanto a los signos y síntomas, más del 50% de los pacientes afectados no tienen síntomas, siendo la hipercalcemia el signo clínico detectado más comúnmente como parte de un tamizaje (2, 11). Ciertos pacientes con hiperparatiroidismo pueden presentar solo signos o síntomas inespecíficos (constitucionales) como anorexia, depresión leve, fatiga o debilidad (11). En cuanto al examen físico se puede raramente encontrar una masa en el cuello, la cual es más específica de nódulo tiroideo o carcinoma paratiroideo, y en pocos casos keratopatía en córnea, la cual se aprecia mejor si se utiliza lámpara de hendidura (11).

En los casos sintomáticos, los signos y síntomas provienen de una combinación de los efectos de una PTH incrementada como de la hipercalcemia (11). La afectación principal de la entidad es sobretodo renal y esquelética. La entidad se puede manifestar como nefrolitiasis recurrente, sin embargo esto ocurre en <20% de los casos. Los cálculos suelen ser de oxalato de calcio. Esta obstrucción de vías urinarias puede acompañarse de infección y deterioro de función renal, pudiendo provocar incluso nefrocalcinosis (2, 11). En pacientes normocalcémicos, no dejan de ser comunes los casos de nefrocalcinosis, pues a pesar de que las mediciones de calcio no indiquen elevación, picos intermitentes de hipercalcemia pueden producir nefrolitiasis (11).

Renal manifestations of primary hyperparathyroidism

Decreased glomerular filtration rate
Hypercalciuria
Nephrolithiasis
Nephrocalcinosis
Impaired urinary concentrating ability sometimes leading to polyuria
Reduced fractional phosphate reabsorption leading to hypophosphatemia
Increased urinary excretion of magnesium

Tabla No. 9: Manifestaciones renales de HPTP. Se muestran manifestaciones propias del hiperparatiroisismo primario (11).

La manifestación esquelética particular del hiperparatiroidismo es la osteítis fibrosa quística (muy rara en la actualidad, <5% en EEUU) que se produce por disminución de trabéculas, aumento de osteoclastos gigantes multinucleados y sustitución de las células normales y de los elementos de la médula ósea por tejido fibroso. En una placa radiográfica se puede observar reabsorción de los penachos de las falanges y la sustitución de la cortical ósea de los

dedos y patrón de sal y pimienta (2, 11). Se asocia mayormente a carcinoma paratiroideo (11). Cabe recalcar que en países en vías de desarrollo, la nefrolitiasis y dolor óseo prevalecen entre 40 y 50% de los casos (11), probablemente asociado a un mal control clínico o quirúrgico de la entidad (11).

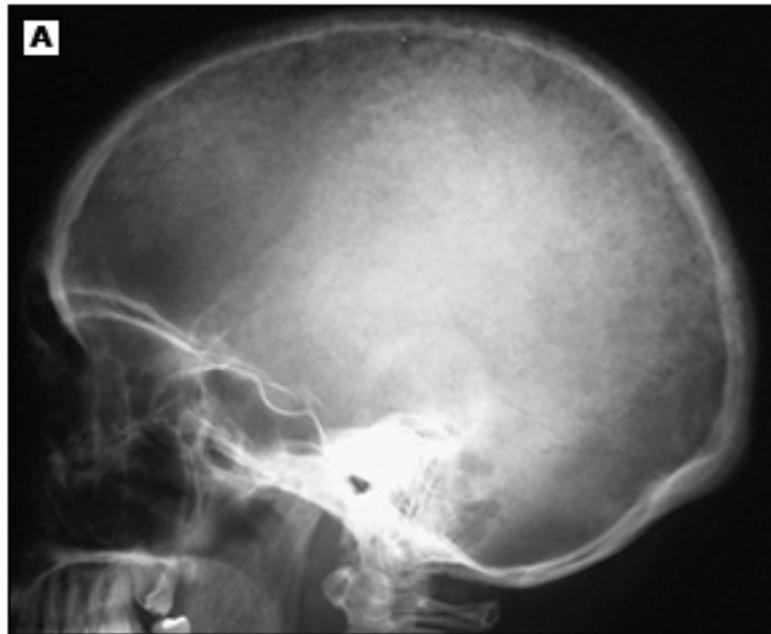


Figura No. 6: Cráneo con patrón de desmineralización por HPTP. Patrón llamado en sal y pimienta debido a su distribución (43).

En estudios densitométricos por imagen se puede observar una disminución de la mineralización ósea, que puede estar acompañado de osteopenia u osteoporosis. Se acompaña de un riesgo de 2 a 3 veces mayor a fracturas sobre todo vertebral, pélvico y de antebrazo distal (11).

Pueden surgir disfunciones del sistema nervioso central, nervios y músculos periféricos que pueden incluir debilidad de músculos proximales, fatiga fácil, atrofia muscular (2).

Pueden existir manifestaciones cardiovasculares como hipertensión arterial, arritmia o calcificación valvular (11), así como alteraciones metabólicas como intolerancia a la glucosa (11).

Las manifestaciones psiquiátricas como depresión leve, letargia o incluso psicosis pueden aparecer en ciertos casos (11).

Las manifestaciones gastrointestinales pueden ser sutiles e incluir molestias abdominales vagas, trastornos del estomago y páncreas. Puede estar asociado a gastrinoma si la causa de base es MEN-1 (2).

Symptoms and signs of excess parathyroid hormone secretion

Symptoms and signs of hypercalcemia
Bone disease
Nephrolithiasis
Hypophosphatemia
Increased production of calcitriol
Proximal renal tubular acidosis
Hypomagnesemia
Hyperuricemia and gout
Anemia

Tabla No. 10: Manifestaciones clínicas del exceso de secreción de PTH. Se muestran síntomas y signos de exceso de PTH (11).

Clinical manifestations of hypercalcemia

Renal
Polyuria
Polydipsia
Nephrolithiasis
Nephrocalcinosis
Distal renal tubular acidosis
Nephrogenic diabetes insipidus
Acute and chronic renal insufficiency
Gastrointestinal
Anorexia, nausea, vomiting
Bowel hypomotility and constipation
Pancreatitis
Peptic ulcer disease
Musculoskeletal
Muscle weakness
Bone pain
Osteopenia/osteoporosis
Neurologic
Decreased concentration
Confusion
Fatigue
Stupor, coma
Cardiovascular
Shortening of the QT interval
Bradycardia
Hypertension

Tabla No. 11: Manifestaciones clínicas de hipercalcemia. Se muestran síntomas y signos de hipercalcemia (11).

Por otra parte, las denominadas crisis paratiroides son raras, teniendo un riesgo aproximado entre el 1-2% de presentarlas en pacientes con HPTP y consisten en cuadros clínicos con hipercalcemia severa (usualmente mayor a 15mg/dL) y síntomas marcados de hipercalcemia como disfunción del SNC, enfermedad ósea, nefrolitiasis, dolor abdominal, náusea, vómito, úlcera péptica y pancreatitis (11, 2).

Diagnóstico.

El diagnóstico de hiperparatiroidismo debería sospecharse cuando encuentra una elevación de calcio sérico (usualmente incidental). De confirmarse esta elevación, se debe buscar su

etiología (4). Se considera que las causas más comunes de hipercalcemia en pacientes ambulatorios y hospitalizados son HPTP y cáncer respectivamente (1). A continuación se muestran varias causas de hipercalcemia:

Causes of hypercalcemia

Parathyroid mediated
Primary hyperparathyroidism (sporadic)
Inherited variants
Multiple endocrine neoplasia (MEN) syndromes
Familial isolated hyperparathyroidism
Hyperparathyroidism-jaw tumor syndrome
Familial hypocalciuric hypercalcemia
Tertiary hyperparathyroidism (renal failure)
Non-parathyroid mediated
Hypercalcemia of malignancy
PTHrp
Activation of extrarenal 1 alpha-hydroxylase (increased calcitriol)
Osteolytic bone metastases and local cytokines
Vitamin D intoxication
Chronic granulomatous disorders
Activation of extrarenal 1 alpha-hydroxylase (increased calcitriol)
Medications
Thiazide diuretics
Lithium
Teriparatide
Excessive vitamin A
Theophylline toxicity
Miscellaneous
Hyperthyroidism
Acromegaly
Pheochromocytoma
Adrenal insufficiency
Immobilization
Parenteral nutrition
Milk-alkali syndrome

PTHrp: PTH-related peptide.

Tabla No. 12. Causas de hipercalcemia. Se muestra diferentes etiologías de hipercalcemia, importante para realizar un apropiado diagnóstico diferencial (4).

El siguiente paso sería medir PTH, en donde tan solo una elevación franca o en rangos normales superiores pueden ser diagnóstico de HPTP, sobretodo si persiste la hipercalcemia

con una PTH elevada en una segunda medición. A pesar de esto, se debe considerar el diagnóstico de hipercalcemia hipocalciúrica familiar (4).

El siguiente algoritmo puede orientar de forma precisa para el diagnóstico apropiado de HPTP:

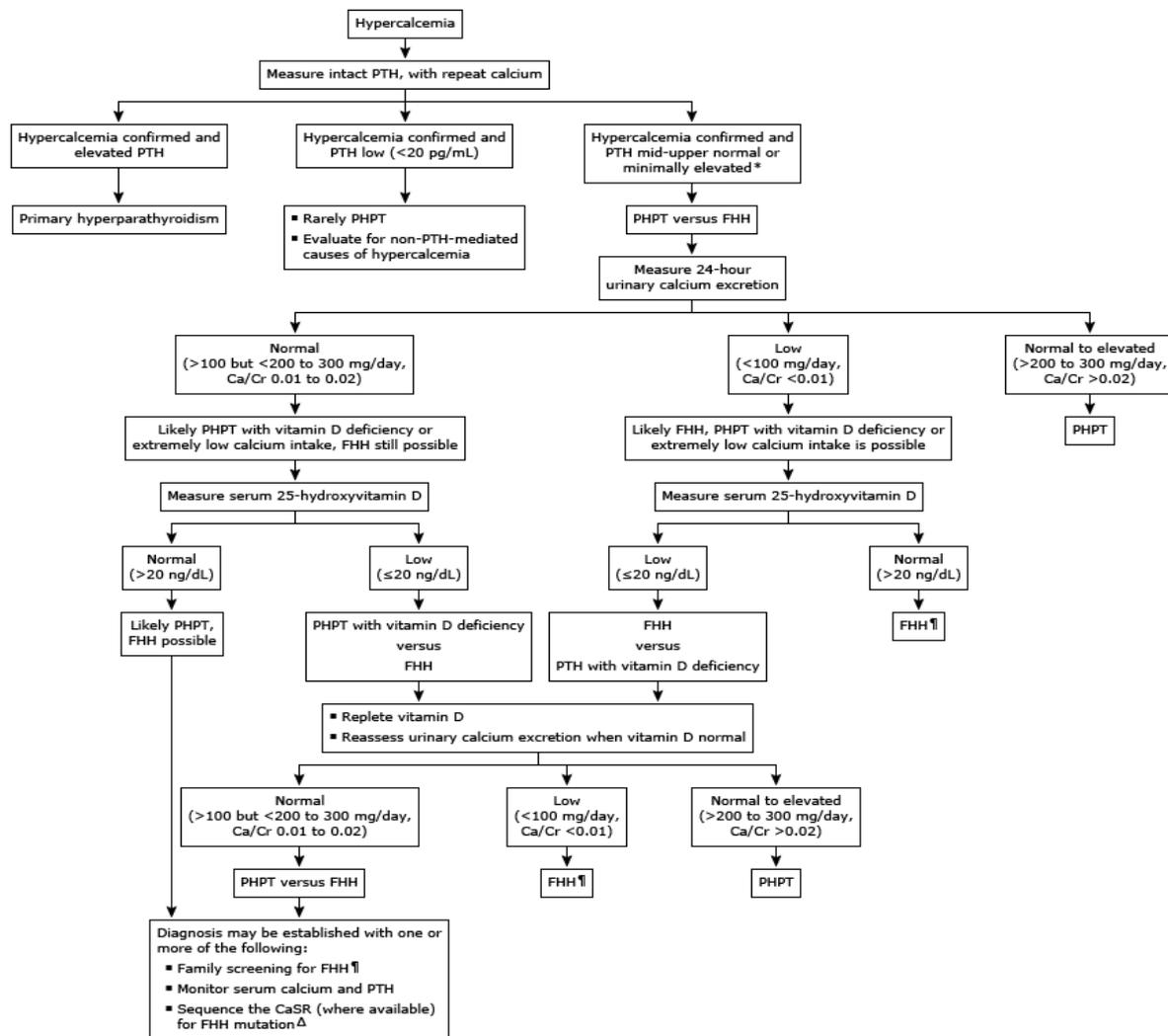


Figura No. 7: Algoritmo diagnóstico de HPTP. Principal diagnóstico diferencial con hipercalcemia hipocalciúrica familiar (FHH) y o concomitante con deficiencia de vitamina D (4).

El calcio en orina, a pesar de no ser siempre necesario, nos permite saber el riesgo de nefrolitiasis de un paciente, sobretodo asintomático. Además, nos permite diferenciar una

verdadera hipercalcemia hipocalciurica familiar de un HPTP o excluir una deficiencia de vitamina D concomitante como se muestra en el algoritmo (4).

Se debe realizar con seguimiento muy cercano la repleción de vitamina D, sobretodo si los pacientes tienen hipercalciuria ya que tanto la hipercalcemia como hipercalciuria pueden empeorar (4).

En pacientes con diagnóstico de HPTP asintomático se deben realizar otros exámenes que serán necesarios como base de las decisiones de manejo como excreción de calcio urinaria, 25-OH-D, creatinina, tasa de filtración glomerular, densidad ósea (4). El fósforo en sangre no es necesario para el diagnóstico, si se realiza se esperaría que esté bajo, sin embargo casi siempre se encuentra en los rangos inferiores dentro de la normalidad (4).

Los estudios de imagen (localización) como ultrasonografía, gammagrafía con Sestamibi-Tc99m, MRI o CT no deberían ser usados para determinar el manejo o diagnóstico. Por lo general deberán ser utilizados tras haber tomado una decisión con manejo quirúrgico. Su utilidad es sobretodo cuando la exploración quirúrgica es unilateral, en pacientes con enfermedad glandular simple (1 glándula) (4).

Estos estudios como se mencionó anteriormente, se realizan en pacientes candidatos a cirugía con abordaje mínimamente invasivo o en aquellos en los cuales se presenta recurrencia o persistencia de la enfermedad, principalmente para el descarte de tejido ectópico secretor de PTH (12). No se utiliza como método confirmatorio del diagnóstico debido a una alta de tasa de falsos positivos (5-25%). El cuadro a continuación muestra las diferentes sensibilidades de los estudios de imagen.

Diagnostic accuracy of imaging modalities for preoperative parathyroid localization

Imaging modality	Sensitivity (percent)	Positive predictive value (percent)
Sestamibi	71-79	72-95
Sestamibi-SPECT	70-81	91-95
Ultrasound	64-91	83-96
4D-CT	83-95	88-99
MRI	40-85	N/A
MET-PET-CT scan	79-90	93-94

Tabla No. 13: Sensibilidad y Valor predicho positivo de las diferentes pruebas de localización (imagen) en pacientes con HPTP. Se muestran valores según las distintas pruebas (12).

Entre el 5 al 10% de pacientes se requiere una re intervención debido a una enfermedad recurrente o persistente, en los cuales previo a la segunda intervención las técnicas de imagen se vuelven de gran utilidad. Los riesgos de una segunda intervención son más altos debido a la fibrosis de la cirugía previa, daño a nervio laríngeo recurrente, enfermedad persistente, hipoparatiroidismo permanente (12).

El uso de técnicas de imagen aumenta el éxito quirúrgico hasta en un 90% vs el 60% de éxito sin haber realizado imagen (12, 13).

La gamagrafía con sestamibi (^{99m}Tc -sestamibi) es una técnica en la cual se utiliza el radioisotopo mencionado. Este radioisotopo se concentra en las mitocondrias de tejido tiroideo y paratiroideo, sin embargo, es retenido por mayor tiempo en el tejido paratiroideo, por lo cual se obtiene una imagen inicial y otra imagen dos horas después de administrar la infusión con sestamibi. De haber tejido hiperfuncionante se identificará el radioisotopo retenido. Por sí solo provee detalles anatómicos limitados. Puede mostrar falsos negativos en pacientes con hiperplasia paratiroidea, adenomas paratiroideos múltiples y enfermedad tiroidea concomitante. El uso de bloqueantes de calcio puede dar falsos negativos (12, 13). Se cree

que esto sucede debido a que los mismos pueden alterar el potencial de membrana de las células paratiroideas, inhibiendo de esta forma la secreción de PTH y la captación del radioisotopo como se ha demostrado en estudios *in vitro* (38).

Se puede utilizar también la técnica SPECT (Sestamibi-single photon emission computed tomography) con gammagrafía lo que aumenta la sensibilidad de los estudios (12).

En la paciente del caso, se logró documentar de manera precisa la elevación de la PTH y como se expone más adelante del calcio (en el caso se pensó que era normocalcémico). Otras pruebas como vitamina D mostraron disminución de los niveles, lo que pudo haber confundido el diagnóstico, sin embargo, como se expone más adelante, esta deficiencia puede corresponder, de hecho, a un mecanismo fisiológico secundario al HPTP. El fósforo y el calcio en orina no mostraron gran utilidad al no realizarse en orina de 24 horas, por lo cual una de los errores del caso yace en este punto. El fósforo en sangre se encontró en límites inferiores tal y como se esperaba en pacientes con HPTP. Como prueba de imagen se utilizó como primera línea la ecografía, siendo un estudio bastante conveniente debido a su amplia disponibilidad con respecto a complejidad y precio. Posteriormente, cuando se sospechó de una recidiva de la enfermedad, se utilizó la gammagrafía con sestamibi, la cual tiene la ventaja de detectar un potencial tejido ectópico en comparación a otros estudios (12).

Manejo.

Los pacientes con HPTP sintomático deberían ser sometidos a paratiroidectomía, siendo esta la terapia definitiva; reduce el riesgo de nefrolitiasis, mejora la densidad ósea (14). Sin embargo, no todos los pacientes son aptos para cirugía, ya sea por razones personales o debido a que no tienen condiciones adecuadas (ej. comorbilidades mal controladas), por lo que en estos pacientes se debería manejar con medidas preventivas como se expone más adelante (14).

Para aquellos en los cuales su enfermedad se presenta de forma asintomática, la cirugía no es mandatoria a menos que cumpla con los siguientes requisitos:

Guidelines for surgery in asymptomatic PHPT: A comparison of current guidelines with the previous one*

Measurement [¶]	2008	2013
Serum calcium (>upper limit of normal)	1.0 mg/dL (0.25 mmol/L)	1.0 mg/dL (0.25 mmol/L)
Skeletal	1. BMD by DXA: T-score <-2.5 at any site [¶] 2. Previous fragility fracture ^Δ	1. BMD by DXA: T-score <-2.5 at lumbar spine, total hip, femoral neck, or distal 1/3 radius [¶] 2. Vertebral fracture by radiograph, CT, MRI, or VFA
Renal	1. eGFR <60 mL/min 2. 24-hour urine for calcium not recommended	1. Creatinine clearance <60 mL/min 2. 24-hour urine for calcium >400 mg/day (>10 mmol/day) and increased stone risk by biochemical stone risk analysis [◇] 3. Presence of nephrolithiasis or nephrocalcinosis by radiograph, ultrasound, or CT
Age (years)	<50	<50

Tabla No. 14: Criterios para indicación de cirugía en pacientes con HPTP. Se muestran criterios del 2008 vs 2013 (14).

El objetivo de la cirugía es la escisión del adenoma y por ende, restauración del perfil bioquímico del paciente (calcio, PTH). Usualmente se realiza exploración bilateral de cuello, sin embargo con las técnicas de localización se ha podido realizar la cirugía mínimamente invasiva o exploración unilateral. Ambos abordajes tienen tasas de curación sobre el 95% y la única ventaja de la exploración unilateral parece ser una leve disminución de complicaciones (14).

Si los pacientes no pueden ser sometidos a cirugía deberían recomendarse las siguientes pautas preventivas: 1) evitar agraviantes de hipercalcemia (tiazidas, carbonato de litio, depleción de volumen, reposo en cama prolongado, dieta en calcio alta) 2) actividad física 3)

hidratación adecuada (6-8 vasos de agua al día) 4) mantener una ingesta de calcio moderada (1000 mg por día) 5) mantener una ingesta adecuada de vitamina D (14). Esto se debe acompañar de un monitoreo constante.

Si los pacientes necesitan ser operados por HPTP sintomática o hipercalcemia y son pobres candidatos para cirugía se recomienda el uso de un calcio mimético como cinalcet para moderar los niveles de calcio, mientras que si su HPTP se acompaña de osteoporosis se recomienda el uso de bifosfonatos (14). El uso de terapia de reemplazo hormonal se hará por otras razones (síntomatología postmenopáusica), a pesar de que muestra cierto beneficio para la mineralización ósea (14).

Con respecto al manejo de la vitamina D, no hay guías establecidas sobre si se debe reponer los niveles de vitamina D en pacientes con depleción de la misma. El Cuarto Taller Internacional sobre Hiperparatiroidismo Primario Asintomático (Fourth International Workshop on Asymptomatic Primary Hyperparathyroidism) recomienda que se debería repletar si los niveles de 25OHD son menores a 20 ng/mL, pero sin embargo no hay guías de cómo hacerlo, por lo que se sugiere hacerlo de manera cautelosa entre rangos de 600 a 1000 UI por día (14). Se debería manejar con cuidado debido al hecho de un posible empeoramiento del cuadro (hipercalcemia, nefrolitiasis). Algunos autores sugieren que no debería darse vitamina D suplementaria en pacientes con adenoma paratiroideo como se expone más adelante (9).

En pacientes con HPTP normocalcémico no existen guías específicas para el manejo pero dado que usualmente se presentan como pacientes con HPTP sintomático o con baja densidad ósea deberían ser manejados con cirugía, de la misma forma que los pacientes con HPTP sintomáticos (9).

Con respecto al HPTP de presentación multiglandular (asociado a MEN-1), en la cual la forma de endocrinopatía más frecuentemente presentada es el hiperparatiroidismo y usualmente aparece a la edad de 25 años de forma clínica, la cirugía se mantiene como el tratamiento definitivo. Sin embargo, dada la gran recurrencia del 20% o mayor tras resolución quirúrgica aún no hay guías claras de cuando llevar a cabo la cirugía ni que técnica utilizar (paratiroidectomía subtotal vs total con autoimplante) (18). Varios estudios apoyan que la persistencia disminuye con el abordaje total (vs el subtotal), pero que mantienen la misma tasa de recurrencia con ambas técnicas (19).

Una causa de hiperparatiroidismo posterior a la cirugía, puede darse no solo a una falla quirúrgica si no también por un déficit de vitamina D, la cual de forma compensatoria aumenta los niveles de PTH, dejando de lado el diagnóstico de HPTP y siendo ahora una forma de etiología secundaria (21, 22). Por ende, el manejo de la vitamina D post cirugía puede resultar importante, sobretodo cuando existe evidencia documentada de disminución de la mineralización ósea, pues un suplemento de vitamina D en un paciente que ha sido sometido a cirugía no solo permitirá manejar niveles de calcio y PTH adecuados, si no también mejorar la densidad ósea (21). Sin embargo, la evidencia de esto, resulta limitada tan solo a una mejora en la densidad ósea solo del radio del paciente, teniendo efectos nulos en el resto del esqueleto (21). Por otro lado, otro estudio en el que se comparan niveles de vitamina D en pacientes de España y Suecia discute sobre la mejoría en la densidad ósea, sobretodo de cadera, en pacientes con 1 año post paratiroidectomía, y que el incremento es superior en pacientes de España (los cuales en el estudio tenían niveles más bajos de vitamina D), siendo la baja de vitamina D un argumento de severidad, por lo que se concluye que la mejora en mineralización ósea es más efectiva en pacientes con HPTP y déficit de vitamina D concomitante (23).

De la misma forma, varios estudios avalan la importancia de la suplementación de calcio (conjuntamente de vitamina D) en el postquirúrgico inmediato con el fin de reducir el riesgo de hipocalcemia a menos del 7% de los pacientes operados (23). Esto cobra importancia sobretodo en pacientes con mayor riesgo de hipocalcemia: >3 DS de pérdida de densidad ósea, adeomas, obesidad, niveles de calcio sobre 12mg/dL (23).

En la paciente de nuestro caso, se decidió realizar cirugía con abordaje subtotal y exploración bilateral en las dos ocasiones. En la primera cirugía, la paciente cumplía los criterios necesarios para ser intervenida (renal: nefrolitiasis; esquelético: osteoporosis; y calcio: 1mg sobre el límite superior (aunque al principio se creyó que el calcio de la paciente estaba normal, una vez ajustado para la edad, se comprobó su elevación). En el post quirúrgico, se suplementó vitamina D con calcio para evitar riesgo de hipocalcemia. La paciente evolucionó favorablemente hasta que recurrió el cuadro de HPTP. Al ser la cirugía la única terapia definitiva y cumplir los criterios de cirugía, se decidió re intervenir a la paciente, a pesar de que en el futuro, existe un riesgo de recurrencia, sobretodo de confirmarse MEN-1. En principio se programo la cirugía con abordaje total con implante de la glándula no afectada en el esternocleidomastoideo, pero dado el criterio del cirujano en cuanto al riesgo de necrosis de la glándula restante, se realizó el abordaje subtotal. El suplemento de vitamina D y calcio continuó desde la primera cirugía y no se interrumpió hasta el segundo control post quirúrgico de la segunda cirugía, en el cual los niveles de vitamina D alcanzó 21ng/mL. Decisión acertada, ya que se repuso vitamina D hasta donde recomiendan las guías, sin embargo la suplementación de vitamina D se debió haber interrumpido previo a la segunda cirugía, desde el momento del diagnóstico de hiperparatiroidismo primario asincrónico, ya que esta vitamina D baja pudo ser producto del propio HPTP, tratándose de una “falsa” deficiencia. Finalmente, en el caso de nuestra paciente, debemos tomar en cuenta que en su último control mostró una hipercalcemia sin

hiperparatiroidismo, por lo que una acción prudente fue la suspensión de complemento vitamina D y calcio para observar la evolución de los mismos (además de tener vitamina D de 21ng/mL) , y decidir si esta hipercalcemia podía ser secundario a un exceso (innecesario) de suplementación de vitamina D y calcio o si estamos frente a un nuevo cuadro de HPTP que se está instaurando posterior a la segunda cirugía, lo que conllevaría a la sospecha aún mayor de MEN-1.

Hiperparatiroidismo primario normocalcémico.

En el 2009 se reconoce por primera vez la entidad de hiperparatiroidismo primario normocalcémico, en el cual los niveles de PTH están elevados pero los de calcio son normales (11). Para el diagnóstico se requiere descartar cualquier causa de hiperparatiroidismo secundario mostrados en la tabla a continuación:

Causes of secondary hyperparathyroidism

Renal failure
Impaired calcitriol production
Hyperphosphatemia
Decreased calcium intake
Calcium malabsorption
Vitamin D deficiency
Bariatric surgery
Celiac disease
Pancreatic disease (fat malabsorption)
Renal calcium loss
Idiopathic hypercalciuria
Loop diuretics
Inhibitor of bone resorption
Bisphosphonates
Hungry bone syndrome

Tabla No. 15: Causas de hiperparatiroidismo secundario. Se muestran diversas etiologías de hiperparatiroidismo secundario (11).

Hay poca información en cuanto a las manifestaciones clínicas de la entidad, teniendo en cuenta que de existir manifestaciones clínicas estarían más asociados a la elevación de la PTH (11). Sin embargo, se sabe por diversos estudios, que en la historia natural de la entidad, el 41% de pacientes termina con el fenotipo hipercalcémico en una media de 3 años tras el diagnóstico (3,11).

Se cree que este fenotipo es resultado de un aumento de la resistencia de los sitios de acción (receptores) de la PTH, pero conforme aumente la PTH, los pacientes terminan con hipercalcemia (4).

Niveles de calcio normal en sangre ajustados para la edad del paciente.

Los niveles de calcio en plasma varían según la edad, encontrándose los niveles de calcio más altos durante el rango de edad de 15 a 25, mientras que los adultos mayores a 40 años no deberían tener niveles mayores a 10.1mg/dL. Usualmente, los laboratorios clínicos no reportan los rangos normales ajustados para la edad, si no los rangos de calcio observados en personas jóvenes (promedio 18 años) (5).

Usualmente, los rangos de valores normales para cada sustancia no varían según la edad. Sin embargo, con el calcio sí se puede apreciar una variación fisiológica, en la cual los niveles de calcio son mayores en la pubertad debido al brote de crecimiento óseo y recambio constante (5).

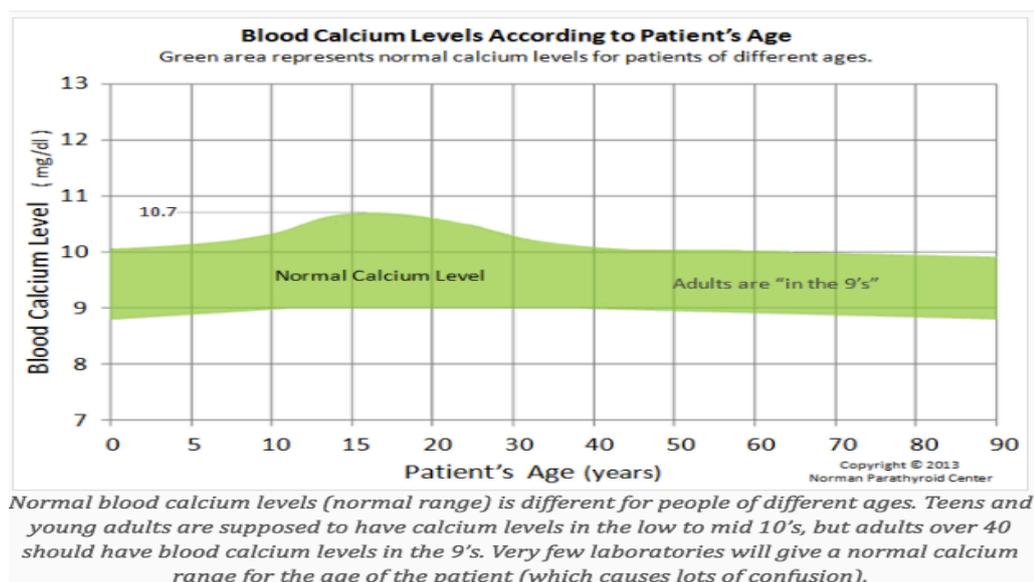


Figura No. 8: Niveles normales de calcio ajustados para la edad. Se grafica los niveles de calcio acorde a la edad de los pacientes (5).

Considerando lo expuesto anteriormente, podemos decir que realmente el calcio de la paciente en cuestión, estaba elevado, siendo por ende, un cuadro de HPTP clásico. Sin embargo, como se expone en la tabla 5, cuando se presentó el diagnóstico de hiperparatiroidismo asincrónico, la PTH de la paciente se mostró elevada mientras que el calcio de la paciente en esta ocasión si se mantuvo normal, posiblemente por una deficiencia de vitamina D concomitante (poco probable dado los niveles de calcio en orina parcial elevados) pero que se mantiene como sospecha. Otro punto a considerar es que este calcio normal pudo representar un evento aislado que debió ser confirmado. En este punto, es difícil considerar el diagnóstico de HPTP normocalcémico ya que en ocasiones previas no se documentó este fenotipo tras ajustar el calcio a la edad de la paciente.

Hiperparatiroidismo primario persistente y asincrónico o metacrónico.

En ciertos casos, se puede hablar de una persistencia o recidiva de una PTH elevada, tras 6 meses de haber realizado una paratiroidectomía, sobretodo en aquellos casos en donde tanto la anatomía o la histología de las glándulas está alterada como en adenomas ectópicos, adenomas dobles, hiperplasia asimétrica (metacrónica) o neoplasia maligna (15). Esto ocurre a pesar de la experiencia del cirujano junto con técnicas de localización, sobretodo en los casos de hiperplasia.

La persistencia de HPTP tras una primera intervención es sobre todo por adenomas no identificados, adenomas ectópicos, paratiroidectomias incompletas (en casos de enfermedad poliglandular) o más raramente, la recidiva local de un adenoma o carcinoma (15).

Aproximadamente un 95% de los adenomas se encuentran en posiciones anatómicamente habituales, por lo que en caso de existir variación, recae una gran responsabilidad sobre el cirujano para poder identificar una posible ectopia o variación anatómica, razón por la cual, mientras más experimentado sea el cirujano, menor es la tasa de persistencia o recidiva (15).

Otra de las causas de persistencia es la hiperplasia primaria, la cual se define como una afectación de tres o más glándulas (peso <60g) y debe tratarse mediante paratiroidectomía con probable timectomía (15).

Una quinta glándula ectópica e hiperplásica podría también suponer una causa de persistencia (15).

La recidiva local de un adenoma o carcinoma paratiroideo por fragmentación y siembra de tejido paratiroideo en el momento de la extirpación es excepcional, ocurre sobretodo en adenomas intratiroideos mal enucleados o en carcinomas (15).

Por lo general, cuando ocurre una persistencia de PTH elevada se debe reconfirmar el diagnóstico sobretodo con hipercalcemia hipocalciurica familiar, así como revisar técnica quirúrgica y anatomía patológica macroscópica como microscópica. Además, debe ser abordado con técnicas de localización, y precisar de ser necesario una segunda re intervención (15).

En nuestro caso, la sospecha de hiperplasia primaria se mantiene alta, sobretodo por el hallazgo del nódulo milimétrico en la segunda revisión del tejido obtenido en la primera cirugía, sin embargo, este hallazgo no es netamente diagnóstico como se expone más adelante, pero levanta la sospecha sobretodo por la recidiva del HPTP.

Una segunda intervención, en las manos más experimentadas, tiene una tasa de éxito hasta en 90% de los casos (puede variar al 80% (16)), siendo la causa más frecuente de persistencia la enfermedad poliglandular. La lesión del nervio laríngeo recurrente permanente se da en un 1% de los casos y el hipoparatiroidismo definitivo en el 13% (15).

El término asincrónico o metacrónico hace referencia a una entidad que aparece posterior a otra entidad, es decir, en el caso del hiperparatiroidismo primario, un segundo (o tercer) adenoma que aparece luego del diagnóstico de un primer adenoma y que no estaba presente al momento del diagnóstico. Esta entidad (HPTP asincrónica) aparece como una recurrencia mas no como una persistencia post quirúrgica.

Debemos tomar en cuenta los términos de enfermedad uniglandular (un adenoma), multiglandular (varias glándulas involucradas) o de adenoma doble (dos adenomas al tiempo del diagnóstico) (17). En los casos de HPTP asincrónico, existe una enfermedad multiglandular en la cual, tras resección de las glándulas paratiroideas afectadas en ese momento, el paciente comienza a normalizar sus niveles de PTH. Sin embargo, debido a que la alteración de las glándulas restantes no ocurre de forma inmediata sino en unos cuantos meses o años (al menos de forma clínica), no se realiza tratamiento quirúrgico para todas las glándulas. Esta entidad está asociada a MEN-1 hasta en el 50% de los casos (17).

Por lo general, tras realizar la cirugía se sigue al paciente por un periodo de 6 meses, en donde se busca la total hemostasia de calcio y PTH y que esta perdure. Los niveles de PTH no se normalizan de forma inmediata, pero se debe observar un patrón de descenso gradual. Si se presenta un descenso seguido de una elevación no explicada, se debe sospechar de cualquiera de las causas expuestas de persistencia o recidiva de HPTP. Se debe tener cuidado con el calcio y vigilar que el paciente operado no realice hipocalcemia (o síndrome de hueso hambriento), por lo que el monitoreo de calcio está asegurado y de ser necesario la suplementación de calcio, vitamina D y magnesio (20), sobretodo en pacientes con insuficiencia renal y diálisis (2).

En la paciente del caso expuesto, se pudo observar como los niveles de PTH se normalizaron y que en el seguimiento de la misma, la PTH comenzó a mostrar un patrón de elevación inesperada, por lo que sugiere que estamos frente a un caso de recidiva y no de persistencia.

Las posibilidades diagnósticas de hiperplasia o HPTP asincrónico se vuelven más viables, así como también un cuadro de hiperparatiroidismo secundario, sin embargo, la falla quirúrgica queda casi descartada al mostrar una mejoría inicial inmediata post quirúrgica.

¿Puede enmascarar la deficiencia de vitamina D los niveles de calcio en un hiperparatiroidismo primario?

A veces el diagnóstico de hiperparatiroidismo se puede ver sesgado por deficiencia concomitante de vitamina D, sin que esto signifique un verdadero hiperparatiroidismo normocalcémico (8). Como se ha expuesto, en un hiperparatiroidismo primario puro, tanto la PTH como calcio sérico deberían estar elevados. En orina el calcio usualmente debería permanecer normal (200-300mg en 24 horas) o elevado (>300mg en 24 horas). Como sabemos, la PTH actúa a nivel de los túbulos renales distales, permitiendo reabsorción de calcio. Sin embargo, el calcio en orina se mantiene normal o elevado y no bajo debido a la gran carga plasmática de calcio secundario al hiperparatiroidismo, la cual se sobrepone a la acción de la PTH (es decir, se filtra mucho más calcio de lo normal). Medir metabolitos de vitamina D puede ser necesario (no esencial) en el diagnóstico en cualquiera de las siguientes circunstancias: 1) Diferenciar hipercalcemia hipocalciúrica familiar de hiperparatiroidismo primario con concomitante deficiencia de vitamina D. Si es un HPTP con deficiencia de vitamina D se encontrará PTH elevada y calcio elevado en plasma pero valores normales o bajos de calcio en orina que se elevaran o normalizaran (200mg o más en 24 horas de orina) si se corrige la deficiencia de vitamina D. 2) Diferenciar un hiperparatiroidismo secundario debido a deficiencia de vitamina D de un hiperparatiroidismo primario normocalcémico. Esto debido a que en ocasiones ocurre que pacientes con hiperparatiroidismo secundario realmente tienen un hiperparatiroidismo primario con deficiencia concomitante de vitamina D, lo que oscurece el diagnóstico en, hasta la corrección adecuada de la vitamina D. La clínica se

mantiene igual que en el HPTP clásico, debido a la acción de la PTH. En paciente con excreción de calcio baja, el riesgo de nefrolitiasis puede disminuir mas no desaparecer (8). Debemos recordar, que uno de los antecedentes relevantes de nuestra paciente era la nefrolitiasis, por lo que una deficiencia de vitamina D primaria es menos probable en el caso. Corregir los niveles de vitamina D debería ser el manejo de estos pacientes, sin embargo, debería manejarse con cuidado debido a que se pueda dar una situación de hipercalcemia e hipercalciuria como consecuencia de la repleción de vitamina D (8).

Se debe tener en cuenta, que los pacientes con hiperparatiroidismo no deberían tener valores bajos de vitamina D (1.25 OH) (dada la acción de la PTH), si no lo contrario, niveles en rangos superiores o elevados, aunque este hallazgo no es específico (8).

Por otro lado, un estudio realizado por Norman J, se demuestra que en realidad los pacientes con hiperparatiroidismo primario tendrían niveles bajos de vitamina D (25 OH), siendo un mecanismo fisiológico en respuesta a la hipercalcemia. Este estudio concluye que a pesar de que exista mayor conversión de 1-25 hidroxicolecalciferol por acción de la PTH, su forma previa, la 25 hidroxicolecalciferol sintetizada en el hígado disminuirá en una tendencia lineal según el calcio se eleve, por lo que no sería inusual encontrar una falsa “deficiencia de vitamina D” en pacientes con hiperparatiroidismo primario (hasta un 38% con calcio elevado, incluso si es leve, y hasta 71% con calcio mayor a 12mg/dL) (9). Además, concluye que una vez corregido el hiperparatiroidismo, la vitamina D se corregirá de forma gradual, incluso sin la necesidad de complemento post quirúrgico (5).

Recapitulando lo mencionado en la sección de manejo, en la paciente de nuestro caso, no se suplementó vitamina D hasta después de la *primera cirugía*. Sin embargo, no fue hasta un mes después de la *segunda cirugía* que los niveles de vitamina D mejoraron, razón por la que se descartó la vitamina D, con el fin de poder observar como mejorarían estos niveles y si requiere o no de suplementación complementaria de vitamina D.

En conclusión una deficiencia coexistente con el diagnóstico de hiperparatiroidismo primario puede llevar a un diagnóstico poco claro. Se sabe que pacientes con deficiencia de vitamina D concomitante tienen un curso más severo de la enfermedad que aquellos que no tienen deficiencia. Además se debería considerar el estado de vitamina D en todo momento, sobretodo para el manejo definitivo, pues el riesgo de hipocalcemia es mayor si existe deficiencia tras realizar cirugía correctiva (7).

En Quito a pesar de la gran altura hay un déficit de vitamina D en la población pediátrica de 6-36 meses hasta en un 80% de la misma. Actualmente, no se tiene información sobre la prevalencia de deficiencia de vitamina D en la población adulta, sin embargo, se estima que puede llegar a ser alta (10).

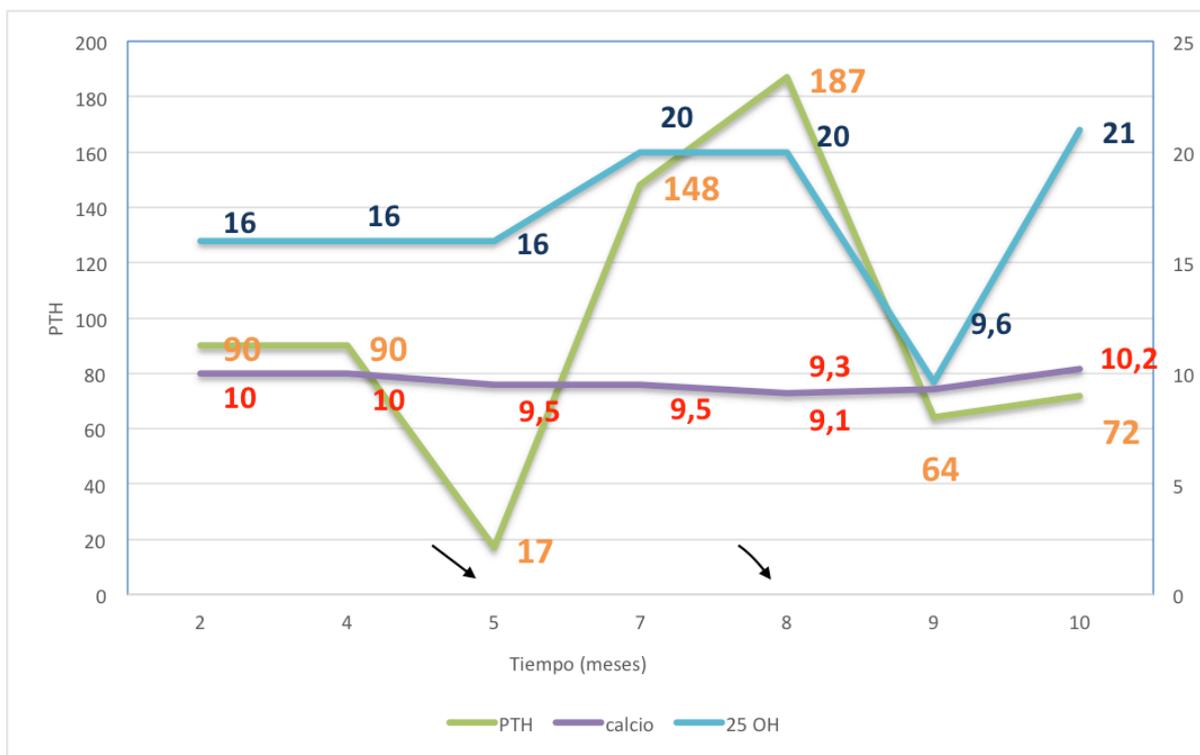


Figura No. 9: Evolución de la PTH, vitamina D y calcio. Se realiza en función al tiempo, tomando en cuenta las dos cirugías a la que fue sometida. Las flechas negras señalan las

cirugías. En el eje X se aprecia el tiempo en meses. En el Y los resultados. PTH (pg/mL), 25 OH (ng/mL), calcio (mg/dL).

¿Qué hacer cuando existe sospecha de MEN-1?

Como se menciona anteriormente, hasta en el 50% de casos el HPTP asincrónico está relacionado con MEN-1 (15). Además, generalmente, la presentación de hiperparatiroidismo suele ser la primera en manifestarse en pacientes con MEN-1 (30). Debemos recordar que la penetrancia del síndrome aumenta con la edad, usualmente se encuentra en el 50% a la edad de 20 años, mientras que a los 45 años o más la penetrancia asciende hasta el 95% (30). Otro dato importante a tomar en cuenta es que a pesar de tratarse de una enfermedad autosómica dominante, la historia familiar no siempre es mandataria, pues hasta en el 10% de los casos puede tratarse de una mutación *de novo*, lo que imposibilitaría una guía clínica en base exclusiva a hallazgos familiares. Sin embargo, esta mutación *de novo*, mantendría la actitud autosómica dominante, por lo que se podría ver reflejada en la descendencia de los pacientes (30).

En el desarrollo del caso, pudimos observar a una paciente sin un antecedente familiar que sugiera MEN-1. Sin embargo, conforme se fue siguiendo el caso, apareció en una de sus hijas un cuadro de hiperparatiroidismo, que puede tener relación directa con el caso de la paciente en cuestión. Por ende surge la siguiente pregunta: ¿Podemos intuir que de confirmarse el diagnóstico de MEN-1 en nuestra paciente se trate de una mutación de *novo*?

Es realmente controversial responder tal cuestionamiento, partiendo del punto de que al momento de escribir este trabajo el diagnóstico de MEN-1 aún parece distante considerando lo mencionado anteriormente, en el que solo el 10% de casos de MEN-1 son por mutaciones de *novo*. Además, al momento aún no existe evidencia de afectación en pituitaria ni páncreas, que son dos de los principales órganos afectados en MEN-1.

Al mismo tiempo es difícil hablar sobre un *screening* para MEN-1 a través de pruebas de laboratorio, otras que no sean el análisis genético para el gen *MEN1*, pues en el síndrome hay aparición de tumores tanto productores como no productores de hormonas como se aprecia en las tablas a continuación.

Multiple endocrine neoplasia syndrome type 1 (MEN1)-related endocrine tumors and their prevalence (40 years)

Tumor type	Tumor subtype	Prevalence in MEN1 syndrome
Parathyroid ^a	Not applicable	100% by age 50 years
Anterior pituitary (~10-60% of cases have anterior pituitary tumors)		
	Prolactinoma (PRL-oma)	Most common anterior pituitary tumor
	Growth hormone-secreting	5%
	Growth hormone/Prolactin-secreting	5%
	TSH-secreting	Rare
	ACTH-secreting	2%
Well-differentiated endocrine tumors		
	Gastrinoma ^b	40%
	Insulinoma	10%
	Glucagonoma	2%
	VIPoma	2%
Carcinoid		
	Bronchial	10%
	Thymic ^c	
Adrenocortical (~20-40% of cases have adrenocortical tumors)		
	Cortisol-secreting	Rare
	Aldosterone-secreting	Rare
	Pheochromocytoma	<1%

Tabla No. 16: Tumores asociados en MEN-1 secretores de hormona. Se muestran los tumores con su prevalencia (31).

Multiple endocrine neoplasia syndrome type 1 (MEN1)-related non-endocrine tumors and their prevalence (40 years)

Tumor type	Tumor subtype	Prevalence in MEN1 syndrome
Cutaneous tumors	Lipomas	30%
	Facial angiofibromas	85%
	Collagenomas	70%
Central nervous system	Meningiomas	5%
	Ependymomas	1%
Other	Leyomiomas	10%

Tabla No. 17: Tumores asociados en MEN-1 no secretores de hormona. Se muestran los tumores con su prevalencia (31).

El *screening* por medio de niveles bioquímicos de hormonas asociadas se puede realizar sobretodo en parientes de un paciente con diagnóstico confirmado de MEN-1. Sin embargo, puede resultar en vano realizar los mismos laboratorios a un paciente con sospecha de MEN-1, pero no se descarta la utilidad de los mismos, sobretodo si la sospecha es grande (30, 31). Se debe tener en cuenta la presencia de tumores no secretores en los cuales no se encontrarán alteraciones endócrinas (30).

Vale recalcar que a pesar de que el análisis genético molecular del gen *MEN1* es la prueba definitiva diagnóstica no es positiva en todos los casos con MEN-1. La sensibilidad de la prueba varía entre un 80-90% de los pacientes con MEN-1 e historia familiar positiva y en alrededor del 65% de los casos en pacientes con sospecha de mutación de *novus* (30, 31). Razón por la cual, a pesar de un resultado negativo, el diagnóstico de MEN-1 puede permanecer probable en un porcentaje considerable de los casos (32).

Un abordaje recomendado para pacientes con sospecha de MEN-1 sería la tabla a continuación. Posteriormente se mostrará una tabla con los laboratorios recomendados como parte de *screening* en pacientes o familiares de los mismos, o pacientes con diagnóstico definitivo de MEN-1.

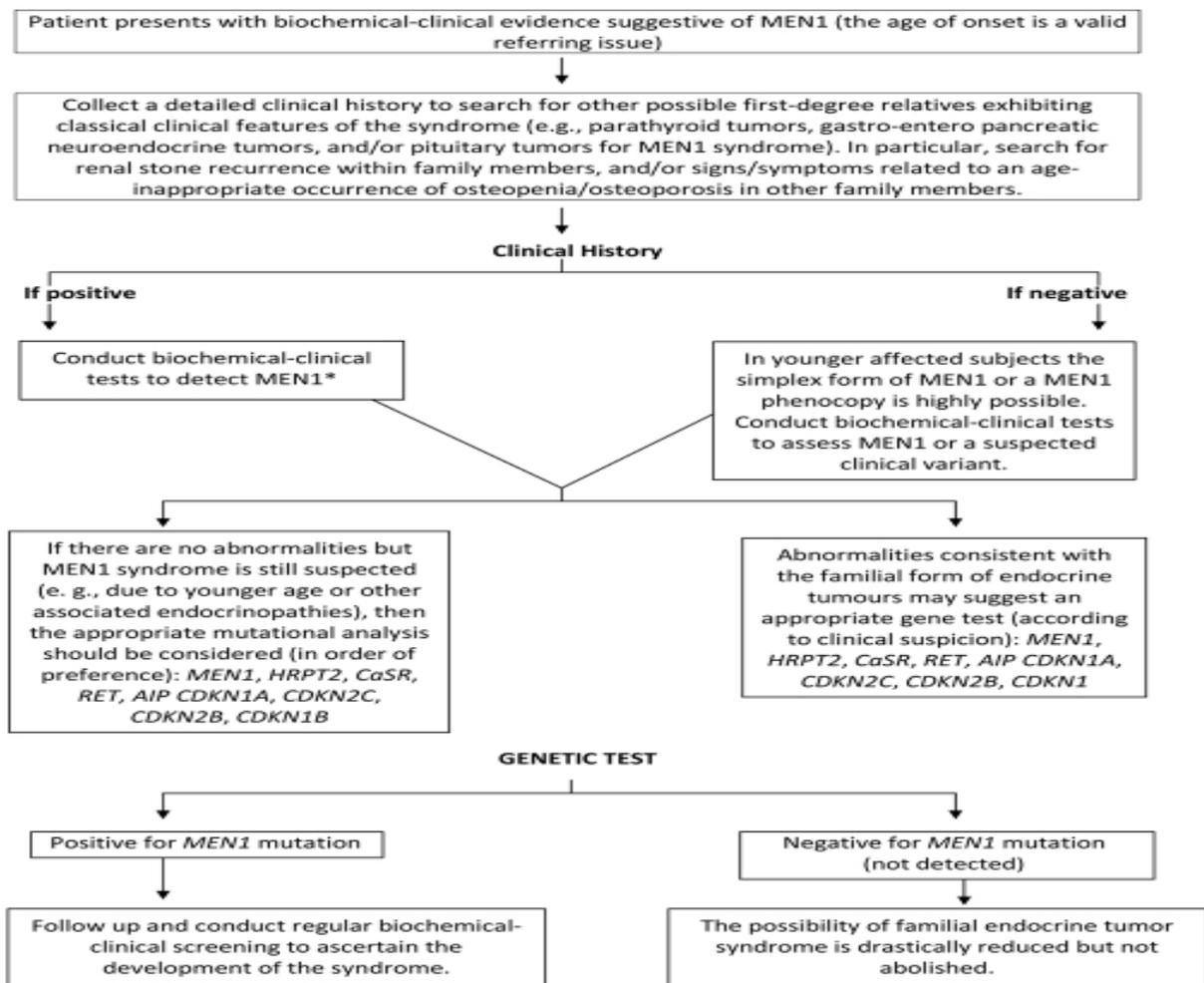


Figura No. 10: Algoritmo diagnóstico de MEN-1. El siguiente esquema sugiere la forma en la cual debe ser abordada una sospecha de MEN-1 (31).

Tumour (frequency)	Age at which to begin screening (yrs)	Annual biochemical tests	Imaging tests (every 3 years)
Parathyroid adenoma (90%)	10	Calcium (esp. iCa^{2+}) PTH	None
Gastrinoma (40%)	20	Gastrin	None
Insulinoma (10%)	10	Fasting glucose, insulin	None
Other enteropancreatic tumours (~20%)	20	Fasting blood for pancreatic peptide screen, (chromogranin-A)	NONE AS YET. USA guidelines suggest octreotide scintigraphy \pm CT/MRI. Role of imaging is uncertain as tumours are small and multiple. However, the protocol requires regular review.
Anterior pituitary tumours (40%)	10	Prolactin, IGF1	MRI
Thymic and bronchial carcinoids (~4%)	20	None (typically non-secretory, but have malignant potential)	NONE AS YET. USA protocols suggest 3yrlly CT/MRI, but no data on efficacy. Screening probably <u>not</u> justified by low prevalence. Sensible to do prophylactic thymectomy at parathyroid surgery and perhaps 1x CT thorax in adult life.

Tabla No. 18: Tumores secretores en MEN1, edad de screening, laboratorios recomendados y acción a tomar. Se muestra una recomendación apropiado para el seguimiento de pacientes con MEN1 o de existir sospecha en un paciente y sus familiares (35).

En la paciente el único valor alterado fue el de la cromogranina A, la cual es una proteína contenida en las vesículas neurosecretoras de los tumores neuroendócrinos. Este marcador tiene mayor sensibilidad para la detección de tumores neuroendócrinos que otros marcadores relacionados a la serotonina, pero menor especificidad. Puede ser utilizado en tumores

carcinoides. Es un buen marcador para seguimiento tumoral (34). No se recomienda como diagnóstico de tumores neuroendócrinos debido a las condiciones por la cual puede estar elevado como se muestra en la tabla a continuación (33, 34).

Conditions associated with elevated chromogranin A

Gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors
Gastrointestinal tract (carcinoid tumors)
Pancreatic NETs (islet cell tumors*)
Endocrine disease
Hyperparathyroidism
Hyperthyroidism
Pheochromocytoma
Pituitary tumors
Medullary thyroid carcinoma
Gastrointestinal disorders
Chronic atrophic gastritis
Chronic hepatitis
Colon cancer
Hepatocellular carcinoma
Inflammatory bowel disease
Irritable bowel syndrome
Liver cirrhosis
Pancreatic adenocarcinoma
Pancreatitis
Cardiovascular disease
Acute coronary syndrome
Arterial hypertension
Cardiac insufficiency/failure
Essential hypertension
Giant cell arteritis
Drugs
Proton pump inhibitors
Histamine-2 receptor antagonists
Inflammatory disease
Airway obstruction in smokers
Chronic bronchitis
Systemic rheumatoid arthritis
Systemic inflammatory response syndrome
Renal disorders
Renal insufficiency/failure
Non-gastrointestinal cancers
Breast cancer
Ovarian cancer
Prostate cancer [†]
Small cell lung cancer
Neuroblastoma

Tabla No. 19: Causas de cromogranina A elevado. Se muestran otras causas de cromogranina A elevado aparte de tumores neuroendócrinos o carcinoides (34).

Como se mencionó anteriormente, el único valor alterado (levemente aumentado) fue el de la cromogranina A, sin embargo, no se considera tan significativo, sobretodo por las causas de elevación de la misma, en el que una de ellas es el HPTP, razón por la cual se ordenó un nuevo análisis de cromogranina en 6 meses. Con los resultados de screening de MEN-1 que se realizó la paciente el diagnóstico de MEN-1 parece menos viable, sin embargo, el dato de que su hija padece de hiperparatiroidismo, nos sugiere un fondo genético como MEN-1 u otra alteración genética. Como sabemos, el MEN-1 puede tener un debut sutil siendo el HPTP el único hallazgo en ocasiones, razón por la cual se recomendaría un *screening* hormonal en la hija de la paciente, con el fin de descartar cualquier alteración relacionado a MEN-1. A pesar de que el diagnóstico no esté claro aún, la hija de la paciente puede tener un papel importante en el abordaje del caso.

Histopatología en hiperparatiroidismo.

Las glándulas paratiroides están compuestas sobretodo por las células principales (chief cells) las cuales al teñirse de hematoxilina y eosina presentan un color rosáceo a oscuro según el contenido de glucógeno de las mismas. Las células principales, las cuales secretan PTH, son poligonales, con un diámetro de 12 a 20 μm , con núcleos uniformes, redondos y centrales. Pueden presentar un patrón de *agua clara* debido a grandes contenidos en forma de lagos de glucógeno. Aparte de las células principales, existen las oxífilas, las cuales tienden a ser ligeramente más grandes y acidófilas con escaso contenido de glucógeno. Se puede visualizar células lipídicas que comprometen hasta un 30% del total de las glándulas (36).

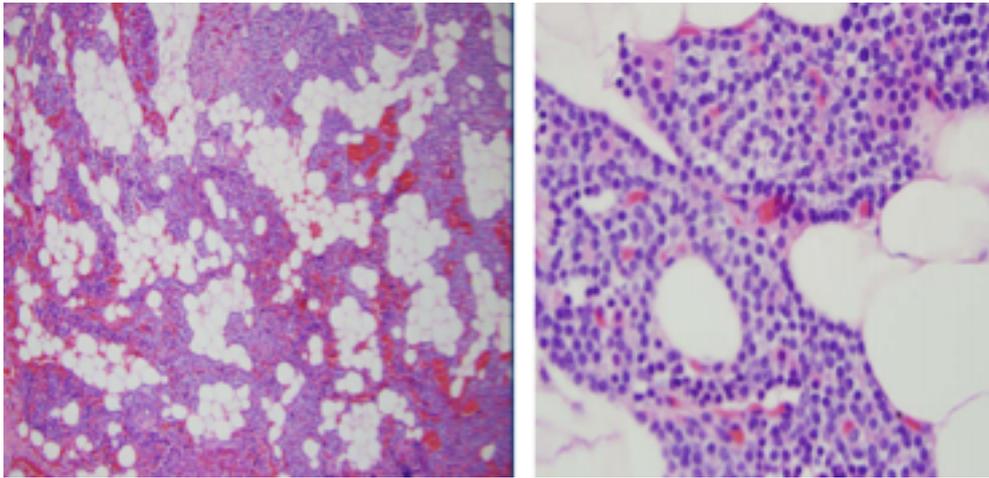


Figura No. 11: Histología Normal de la glándula paratiroides. Se pueden apreciar células principales en tinción de eosina-hematoxilina, células lipídicas y oxífilas (37).

Los adenomas paratiroides generalmente son solitarios, pesan entre 0.5 a 5 gramos, nodulares, color oscuro a rojo marrón, blandos, circunscritos y están cubiertos por una cápsula delicada. El resto de glándulas no afectadas por el adenoma tienen un tamaño normal o son ligeramente más pequeñas por retroalimentación de calcio elevado. Microscópicamente, los adenomas están formados primordialmente por células principales poligonales uniformes con núcleos centrales pequeños y con ciertos nidos de células oxífilas más grandes. Rara vez, estos adenomas son solo de células oxífilas. El tejido adiposo es poco visible. Además el borde del adenoma se delimita por una cápsula fibrosa. Rara vez existen formas mitóticas.

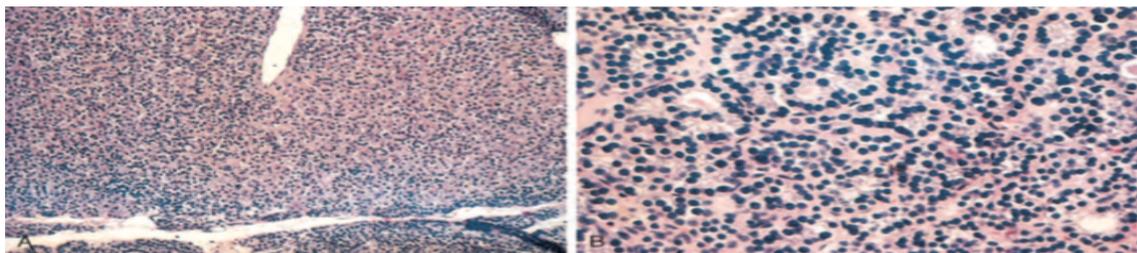


Figura No. 12: Histopatología adenoma paratiroideo. Tinción hematoxilina-eosina (36).

Por otro lado en la hiperplasia paratiroidea de origen primaria, pueden estar afectadas las cuatro glándulas, sin embargo con cierta frecuencia se puede apreciar 1 o 2 glándulas intactas, lo que puede provocar una equivocación diagnóstica entre adenoma e hiperplasia. En conjunto las 4 glándulas no pesan más de 1 gramo. Microscópicamente el patrón más frecuente es la hiperplasia de células principales difusa o multinodular. Con menos frecuencia se da la hiperplasia de células claras. Frecuentemente se puede apreciar islotes de células oxífilas y bandas fibrosas que rodean los nódulos. El contenido lipídico se encuentra disminuido (36). Los núcleos son monomorfos, no existe cápsula. El estroma celular puede estar aumentado. (37) Para el diagnóstico preciso se requiere el análisis de por lo menos dos glándulas (dos que estén afectadas) para diferenciar entre adenoma e hiperplasia (37).

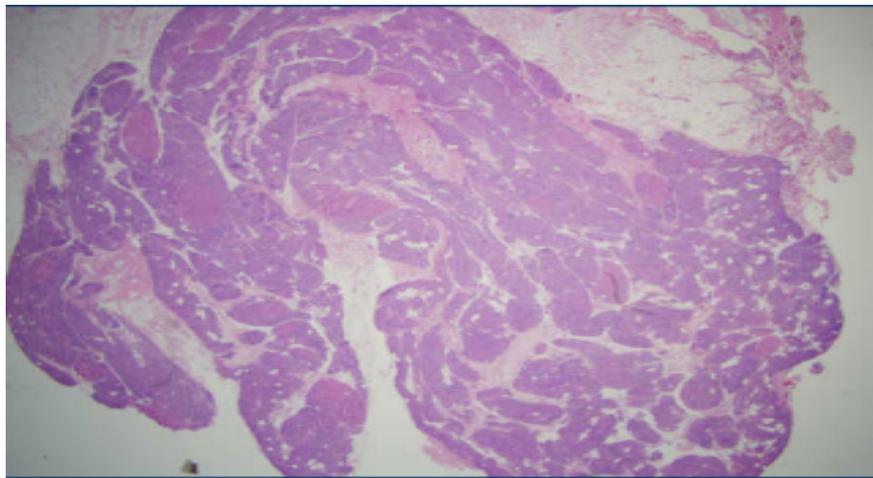


Figura No. 13: Placas histológicas de hiperplasia paratiroidea. Se aprecia placa de bajo aumento con borde fibroso (37).

Los carcinomas paratiroideos pueden ser lesiones circunscritas difíciles de diferenciar de los adenomas o pueden ser neoplasias claramente invasivas. El peso de las glándulas en su conjunto suele superar los 10 gramos y se aprecian masas blancas-grisáceas irregulares. Suele

ser difícil de diagnosticar en base a criterios citológicos, siendo los únicos criterios fiables la invasión de tejidos vecinos y la metástasis (36).

En el caso de nuestra paciente, tenemos un análisis histopatológico poco claro. Pues tras la segunda revisión del tejido obtenido en la primer cirugía se pudo observar un nódulo glandular único que no permite confirmar un diagnóstico de hiperplasia, adenoma o carcinoma. Sin embargo, no se puede descartar el diagnóstico de hiperplasia, por lo que la sospecha de hiperplasia se mantiene. En la segunda cirugía, el análisis histopatológico reporta una glándula sin alteración, haciendo el diagnóstico de hiperplasia menos probable.

Conclusiones.

El HPTP es una entidad que puede generar grandes retos diagnósticos así como de manejo. En la mayor parte de los casos, el diagnóstico y el manejo de HPTP puede resultar sencillo. Sin embargo, en ciertos pacientes, esta entidad puede manifestarse en formas clínicas complejas o atípicas como la descrita en este caso, en el cual en un principio se estableció un diagnóstico de HPTP con fenotipo normocalcémico y que durante el desarrollo del caso, se pudo comprobar que la paciente sí presentó hipercalcemia. Esto sucedió debido al ajuste de calcio según los diferentes rangos de edad, el cual es un tema poco conocido por gran parte de los médicos e incluso laboratorios clínicos y que puede resultar relevante para realizar un abordaje adecuado en cualquier paciente con sospecha de hipercalcemia. Por otro lado, el caso permite adquirir destrezas diagnósticas para el HPTP que se puede presentar en diferentes escenarios como el HPTP con una deficiencia de vitamina D concomitante, en la cual es crucial la comprensión de un buen abordaje para descartar otros probables diagnósticos diferenciales como la hipercalcemia hipocalciúrica familiar. De la misma forma,

nos permite adquirir destrezas en el manejo de HPTP en aspectos importantes como el de la repleción de vitamina D en pacientes con deficiencia de la misma, en la que resulta de gran importancia entender que en la mayor parte de los casos, esta deficiencia de vitamina D se debe realmente a un mecanismo fisiológico (protector) que se presenta como consecuencia del HPTP y que repletar niveles de vitamina D puede ser contraproducente por el riesgo de exacerbar hipercalcemia o hipercalciuria. Otro punto importante de aprendizaje del caso expuesto, es el estudio de las causas de recidiva o persistencia del HPTP manejado quirúrgicamente, en el cual dos factores importantes siempre a tomar en cuenta son la destreza del cirujano y la posibilidad que el cuadro de HPTP esté asociado a un fondo complejo como MEN-1. En el caso se considera el diagnóstico de MEN-1 por la recidiva de HPTP (fenotipo metacrónico, asociado en gran parte de los casos a MEN-1) y por un dato crucial que es la historia de hiperparatiroidismo de una de las hijas de la paciente que aparece en el desarrollo del caso. Razón por la que se ordenó un screening de hormonas que están frecuentemente asociadas a MEN-1. Finalmente, vale recalcar que el caso expuesto en conjunto con la revisión bibliográfica presentada y el análisis de la misma permiten conocer puntos importantes para obtener un mejor entendimiento integral del HPTP.

Referencias bibliográficas

1. Lawrence, K (2017) Hyperparathyroidism. Medscape. Obtenido 1 de julio de 2017 desde: <http://emedicine.medscape.com/article/127351-overview#a5>
2. Longo, D; Fauci, A; et al (2012) Harrison: Principios de Medicina Interna. 18ª edición. McGrawHill
3. Ghada El-Hajj Fuleihan (2017) Primary hyperparathyroidism: Clinical manifestations. Obtenido el 4 de julio de 2017 desde: https://www.uptodate.com/contents/primary-hyperparathyroidism-clinical-manifestations?source=search_result&search=hiperparatiroidismo&selectedTitle=2~150
4. Bilezikian, J (2010) Normocalcemic primary hyperparathyroidism. PUBMED. Obtenido el 5 de julio de 2017 desde: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3127400/>
5. Norman, J (2013). Normal Blood Calcium Levels – Adjusted for Patient’s Age. Obtenido el 6 de julio de 2017 desde: <http://blog.parathyroid.com/normal-blood-calcium-levels-adjusted-for-age/>
6. Costanzo, L (2010) Physiology. 4ta edición. Saunder Elsevier.
7. Silverberg, S (2007). Vitamin D deficiency and primary hyperparathyroidism. PUBMED. Obtenido el 7 de julio de 2017 desde: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18290710>
8. Ghada El-Hajj Fuleihan; Shonni J (2015) Primary hyperparathyroidism: Diagnosis, differential diagnosis, and evaluation. Obtenido el 10 de julio de 2017 desde: <https://www.uptodate.com/contents/primary-hyperparathyroidism-diagnosis-differential-diagnosis-and->

- evaluation?source=search_result&search=hiperparatiroidismo&selectedTitle=1~150#H3565203
9. Norman, J (2009) Vitamin D -25 is suppressed and Vitamin D-1-25 is increased in patients with primary hyperparathyroidism in linear fashion as calcium levels increase, returning to normal within weeks of tumor removal. A protective mechanism is in play. Endocrine Society. Obtenido el 12 de julio desde: <http://www.parathyroid.com/low-vitamin-d.htm>
 10. Mokhtar, R; et al (2014) Prevalence of vitamin D deficiency in high Andean Ecuadorian children. FASEB JOURNAL Obtenido el 13 de julio de 2017 desde: http://www.fasebj.org/content/28/1_Supplement/804.13
 11. Ghada El-Hajj Fuleihan; Shonni J (2015). Primary hyperparathyroidism: Clinical manifestations. Obtenido el 13 de julio de 2017 desde: https://www.uptodate.com/contents/primary-hyperparathyroidism-clinical-manifestations?source=search_result&search=hiperparatiroidismo&selectedTitle=2~150
 12. Linwah, Y; et al (2015). Preoperative localization for parathyroid surgery in patients with primary hyperparathyroidism. Obtenido el 14 de julio de 2017 desde: https://www.uptodate.com/contents/preoperative-localization-for-parathyroid-surgery-in-patients-with-primary-hyperparathyroidism?source=see_link
 13. Espino-Montoro, A; et al (2004). Valor diagnóstico de la gammagrafía de paratiroides con ^{99m}Tc-sestamibi en doble fase en la localización de un adenoma paratiroideo. Revista Clínica Española.
 14. Silverberg, J; et al (2015). Primary hyperparathyroidism: Management. Obtenido 17 de julio de 2017 desde:

- https://www.uptodate.com/contents/primary-hyperparathyroidism-management?source=search_result&search=hiperparatiroidismo%20primario&selectedTitle=2~109
15. Sitges, S (2003). Hiperparatiroidismo primario persistente. Universidad del Pais Vasco. Obtenido el 24 de julio desde: <http://www.sc.ehu.es/scrwwwsr/kirurgia/Kirurgia2003b/sitges.htm>
 16. Figari, M; et al (2007). Revista Argentina de Cirugía. Obtenido el 24 de julio de 2017 desde: https://www.researchgate.net/publication/265599172_Causas_de_Persistencia_y_Recurrencia_en_el_Tratamiento_Quirurgico_del_Hiperparatiroidismo_Primario
 17. Randolph, G (2013). Surgery of the Thyroid and Parathyroid Glands: Expert Consult. Elsevier.
 18. Giusti, F; et al (2012). Primary hyperparathyroidism in multiple endocrine neoplasia type 1: when to perform surgery?. Obtenido el 22 de jul. de 17 desde: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3328829/>
 19. Tonelli, F (2012). Surgical approach in patients with hyperparathyroidism in multiple endocrine neoplasia type 1: total versus partial parathyroidectomy. Obtenido el 22 de jul. de 17 desde: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3328832/>
 20. Ghilardi, G (2014). Hungry Bone Syndrome after Parathyroidectomy for Primary Hyperthyroidism. Obtenido el 22 de jul. de 17 desde: <https://www.omicsonline.org/open-access/hungry-bone-syndrome-after-parathyroidectomy-for-primary-hyperthyroidism-2161-1076-4-168.pdf>

21. Norenstedt, S; et al (2014). Vitamin D Supplementation After Parathyroidectomy: Effect on Bone Mineral Density—A Randomized Double-Blind Study. Obtenido el 23 de julio del 2017: <http://onlinelibrary.wiley.com/store/10.1002/jbmr.2102/asset/jbmr2102.pdf?v=1&t=j5fiwd9n&s=a05893a42665def7bc8231ab6c82d486037e80cf>
22. Yarde, S; et al (2010). Is Vitamin D deficiency a common cause of elevated PTH post-parathyroidectomy?. Obtenido el 23 de julio de 2017 desde: <http://www.endocrine-abstracts.org/ea/0021/ea0021P20.htm>
23. Louden, K (2009). Sliding Scale Calcium Dosing After Parathyroidectomy Prevents Hypocalcemia. Obtenido el 23 de julio del 2017 desde: http://www.medscape.com/viewarticle/711027#vp_2
24. Nordenström, E (2013). Vitamin D Status in Patients Operated for Primary Hyperparathyroidism: Comparison of Patients from Southern and Northern Europe. Obtenido el 25 de julio de 2017 desde: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3748757/>
25. Rosenquist, E (2015). Definition and pathogenesis of chronic pain. Obtenido el 25 de julio de 2017 desde: https://www.uptodate.com/contents/definition-and-pathogenesis-of-chronic-pain?source=search_result&search=chronic%20pain&selectedTitle=2~150
26. Rosenquist, E (2016). Evaluation of chronic pain in adults. Obtenido el 25 de julio de 2017: https://www.uptodate.com/contents/evaluation-of-chronic-pain-in-adults?source=search_result&search=chronic%20pain&selectedTitle=3~150
27. Lambert, M (2010). ICSI Releases Guideline on Chronic Pain Assessment and Management. Obtenido el 26 de julio de 2017 desde: <http://www.aafp.org/afp/2010/0815/p434.html>

28. Jackman, R; et al (2008). Chronic Nonmalignant Pain in Primary Care. Obtenido el 26 de julio de 2017 desde: <http://www.aafp.org/afp/2008/1115/p1155.html>
29. Venables, P; et al (2016). Clinical manifestations of rheumatoid arthritis. Obtenido el 26 de jul. de 17 desde: <https://www.uptodate.com/contents/clinical-manifestations-of-rheumatoid-arthritis?source=machineLearning&search=arthritis%20reumatoide%20remision&selectedTitle=1~150§ionRank=1&anchor=H144734479#H144734479>
30. Giusti, F; et al (2015). Multiple Endocrine Neoplasia Type 1. Obtenido el 10 de agosto de 2017 desde: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1538/>
31. Falchetti, A (2010). Genetic screening for multiple endocrine neoplasia syndrome type 1 (MEN-1): when and how. Obtenido el 10 de agosto de 2017 desde: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2948394/>
32. Arnold, A (2017). Multiple endocrine neoplasia type 1: Clinical manifestations and diagnosis. Obtenido el 10 de ago. de 17 desde: https://www.uptodate.com/contents/multiple-endocrine-neoplasia-type-1-clinical-manifestations-and-diagnosis?source=search_result&search=men%201%20diagnosis&selectedTitle=1~150#H4058938
33. Strosberg, J (2017). Diagnosis of the carcinoid syndrome and tumor localization. Obtenido el 10 de ago. de 17 desde: <https://www.uptodate.com/contents/diagnosis-of-the-carcinoid-syndrome-and-tumor-localization?source=machineLearning&search=cromogranina%20a&selectedTitle=1~37&anchor=H4§ionRank=1#H4>

34. Ang Chan, J (2017). Metastatic well-differentiated gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors: Presentation, prognosis, imaging, and biochemical monitoring. Obtenido el 10 de ago. de 17 desde: <https://www.uptodate.com/contents/metastatic-well-differentiated-gastroenteropancreatic-neuroendocrine-tumors-presentation-prognosis-imaging-and-biochemical-monitoring?source=machineLearning&search=cromogranina%20a&selectedTitle=2~37§ionRank=1&anchor=H10#H10>
35. NHS Lothian (2010). MEN 1 Screening Protocol. Obtenido el 10 de ago. de 17 desde: http://www.nhslothian.scot.nhs.uk/Services/A-Z/DiabetesService/InformationHealthProfessionals/MUHEndocrineManagementProtocols/005_men1.pdf
36. Kumar, V; et al (2010). Robbins y Cotran: Patología estructural y funcional. Octava edición. Elsevier: Barcelona
37. Robinson, R. Head and Neck Pathology: Atlas for Histologic and Cytologic Diagnosis. Primera edición. Lippincott: Filadelfia. Pg: 299-302.
38. Torregrosa, J (2010). Utilidad de las técnicas de imagen en hiperparatiroidismo secundario. Revista Nefrología. Obtenido el 17 de agosto del 2017 desde: <http://scielo.isciii.es/pdf/nefrologia/v30n2/revision2.pdf>

ANEXO A: HALLAZGOS DE IMÁGENES DE ANTECEDENTES PATOLÓGICOS PERSONALES DE LA PACIENTE DEL CASO.



Se aprecian las imágenes de hallazgos previos de la paciente. En A (Rx lateral de pie derecho) se observa desmineralización de cortical. En B (Rx AP de manos) se observa desmineralización de falanges distales, propio de reabsorción sub perióstica. En C se observa Rx de abdomen de episodio de oclusión intestinal que remitió de forma espontánea. En D se observa una reconstrucción tridimensional de tórax, abdomen y pelvis en cuadro de nefrolitiasis con dilatación de ureter y cálices renales evidente del lado izquierdo.