

Médica Sur

Volumen
Volume **10**

Número
Number **1**

Enero-Marzo
January-March **2003**

Artículo:

Hiperparatiroidismo primario: Características clínicas e histopatológicas. Revisión asada en evidencias

Derechos reservados, Copyright © 2003:
Médica Sur Sociedad de Médicos, AC.

Otras secciones de este sitio:

- ☞ Índice de este número
- ☞ Más revistas
- ☞ Búsqueda

Others sections in this web site:

- ☞ *Contents of this number*
- ☞ *More journals*
- ☞ *Search*



Edigraphic.com

Hiperparatiroidismo primario: Características clínicas e histopatológicas. Revisión basada en evidencias

Gabriela Morales-González,* Raúl Pichardo-Bahena**

Resumen

La primera causa de hiperparatiroidismo primario, observada en el 80% de los casos debido a la presencia de un adenoma y en menor proporción a hiperplasia o a paratiromatosis. Esta entidad tiene manifestaciones clínicas variadas, con una afección multiorgánica con una compleja fisiopatología. Las características clínicas así como histopatológicas son revisadas en este artículo.

Palabras clave: Hiperparatiroidismo, hipercalcemia, paratiroides.

El hiperparatiroidismo es la elevación de la hormona paratiroidea, la cual se puede clasificar en primaria, secundaria o terciaria, basándose en la causa de la elevación, que causa la hipercalcemia.¹

Las glándulas paratiroideas son del tamaño de un chicharo y se derivan embriológicamente de la tercera y cuarta bolsa faringe. Pueden encontrarse anatómicamente cerca o sobre la tiroides o el timo, pero en el 80% de los casos se localizan en la superficie dorsal de la glándula tiroides, y son 4 en total. Sólo el 20% están en el resto de la economía incluyendo las de localización ectópica. Puede haber glándulas supernumerarias en un 5% de los sujetos normales, que van desde 5 a 11 glándulas paratiroideas.² Cada glándula paratiroidea mide 6 mm de longitud, 3 mm de ancho y 2 mm de espesor y tiene el aspecto de grasa parda obscura.³

Las glándulas paratiroideas se componen de elementos parenquimatosos que incluyen células principales, células oncocíticas y células oncocíticas transicionales. Se arreglan en un patrón lobular. Las células principales son poliédricas que miden de 8-10 micras de diámetro. Su núcleo es redondo, central con cromatina

Abstract

The first cause of hyperparathyroidism, observed in 80% of cases are for the presence of adenoma, in a minor proportion of cases are secondary at hyperplasia or parathyromatosis. This disease has a multiorganic affectation and also has a very complex pathophysiology. The clinical and histopathological settings are reviewed in this paper.

Key words: *hyperparathyroidism, hypercalcemia, parathyroid.*

bien definida. No se observan mitosis. El citoplasma es eosinófilo, claro o vacuolado. Las células típicamente contienen glucógeno demostrado con la tinción de PAS y tienen cantidades variables de lípidos neutros. Se observan las gotas de lípidos, los cuales están presentes en 80% de las células. Las células principales pueden formar estructuras acinares o glandulares y ocasionalmente tienen material eosinófilo PAS positivo^{2,4} (*Figura 1*).

Las células oncocíticas tienen gránulos eosinófilos en el citoplasma. Los núcleos son mayores que los de las células principales. Se forman en grupos o nódulos. Las células transicionales oncocíticas son de menor tamaño y menos eosinófilas. En el estroma hay células adiposas maduras, vasos sanguíneos y cantidad variable de tejido conectivo.²

La paratohormona (PTH) es secretada por las células principales de la glándula paratiroideas como una pre-prohormona que consiste de 110 aminoácidos. Se convierte en una pro-hormona de 90 aminoácidos y después en la hormona que consiste de 84 aminoácidos en el retículo endoplásmico y el aparato de Golgi; finalmente se acumula en gránulos secretores en el citoplasma de las células.^{3,5} La hormona llega al receptor de los tejidos blanco. La secreción de la PTH es regulada por las concentraciones séricas de calcio. Las concentraciones bajas estimulan su secreción, mientras que las concentraciones altas la inhiben.^{1,3}

* Residente de Medicina Interna.

** Departamento de Anatomía Patológica.

Fundación Clínica Médica Sur

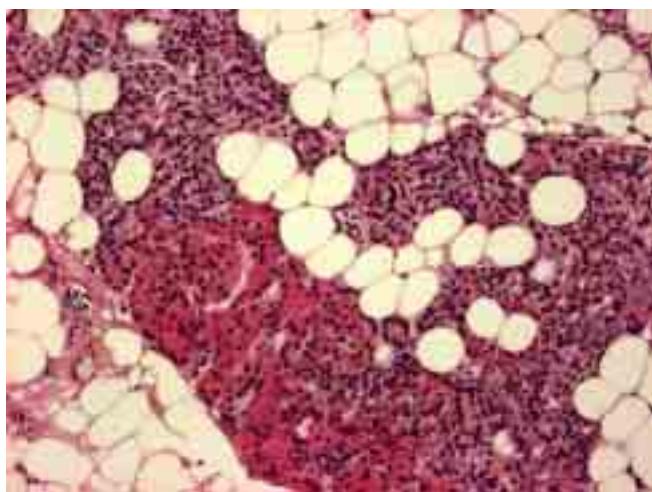


Figura 1. Paratiroides normal. Los elementos epiteliales de células oxinticas y claras están entremezcladas con el tejido adiposo (H&E, 4x).

Los órganos blanco que son regulados por la acción de la PTH son el hueso, los riñones y el intestino. La PTH estimula la resorción ósea por los osteoclastos llevando a un incremento en el calcio extracelular. El fosfato también es liberado hacia el líquido extracelular por medio de este proceso.¹ La PTH tiene 2 efectos sobre el hueso que provocan la absorción de calcio y de fosfato. Uno es la fase rápida que se inicia en minutos y aumenta progresivamente durante varias horas, la cual es el resultado de la activación de las células óseas ya existentes. La segunda fase es más lenta y es el resultado de la proliferación de la reabsorción osteoclástica del propio hueso.³

En el riñón se inhibe la reabsorción tubular renal de fosfato por lo que el fosfato sérico disminuye.^{1,5}

La PTH incrementa los niveles de calcio en el suero al estimular la reabsorción tubular renal del calcio adicionalmente al activar la enzima en el riñón (alfa 1-hidroxilasa) que convierte la vitamina D en calcitrol.⁵ La mayor absorción de calcio tiene lugar sobre todo en la parte final de los túbulos distales y en la parte proximal de los conductos colectores y posiblemente con una contribución menor de las ramas ascendentes de las asas de Henle.³

La PTH indirectamente aumenta la absorción de calcio en el intestino, aumentando en los riñones la formación de 1,25-dihidroxicolecalciferol a partir de la vitamina D.^{1,3,5}

El efecto de la PTH sobre los órganos blanco está mediado en gran parte por el monofosfato de adenosi-

na cíclico (AMPc). Pocos minutos después de la administración de PTH, la concentración de AMPc se incrementa en los osteoblastos, osteoclastos y otras células blanco. Probablemente, éste sea responsable de funciones como la secreción de enzimas y ácidos por los osteoclastos para provocar la reabsorción ósea y la formación de 1,25-dihidroxicolecalciferol en los riñones³ (*Figura 2*).

Clasificación

Hiperparatiroidismo primario. Esta entidad es definida como la presencia de hipercalcemia con elevación de la PTH.^{3,6,7}

Hiperparatiroidismo secundario. Es la estimulación crónica de las glándulas paratiroides causadas por calcio sérico bajo. La condición más frecuente es la insuficiencia renal crónica.^{3,5} Otras causas son acidosis tubular renal, síndrome de malabsorción, deficiencia de vitamina D y calcio, resistencia del tejido a vitamina D e hipomagnesemia grave.^{1,5} Hay un aumento adaptativo del tamaño de la glándula.²

Hiperparatiroidismo terciario. A pesar de corregir el estímulo subyacente las glándulas paratiroides continúan secretando niveles altos de la PTH; esto resulta de hiperparatiroidismo secundario a largo plazo o durante largo tiempo por falla renal.^{1,5} Esto es, un hiperparatiroidismo autónomo en pacientes con hiperparatiroidismo secundario.²

Ocasionalmente los pacientes con hiperparatiroidismo secundario o terciario requieren paratiroidectomía.^{1,4}

El hiperparatiroidismo primario se caracteriza por una elevación en los niveles séricos de calcio ionizado, asociados a una elevación de la PTH sérica. La prevalencia es del 0.2 al 0.5% de la población y se reporta una incidencia anual de 8 por cada 100,000 habitantes.^{5,6} Tres cuartas partes de los pacientes con hiperparatiroidismo esporádico primario son mujeres. La incidencia se incrementa con la edad, con una edad promedio al momento del diagnóstico de 55 años.^{1,4} El 80-85% de los casos son secundarios a la presencia de un adenoma paratiroides solitario esporádico benigno.^{6,8,9} El 12 al 15% de los casos se debe a la hiperfunción de una o más de las glándulas paratiroides debida a hiperplasia, el 2% tiene adenomas dobles o triples y menos del 1% de estos pacientes tendrán un carcinoma.^{6,9} Del 15% de los sujetos con glándulas hiperfuncionantes, aproximadamente un 20% tienen una enfermedad hereditaria como la neoplasia endocrina múltiple (NEM) tipo 1 y 2A, el síndrome de tumor

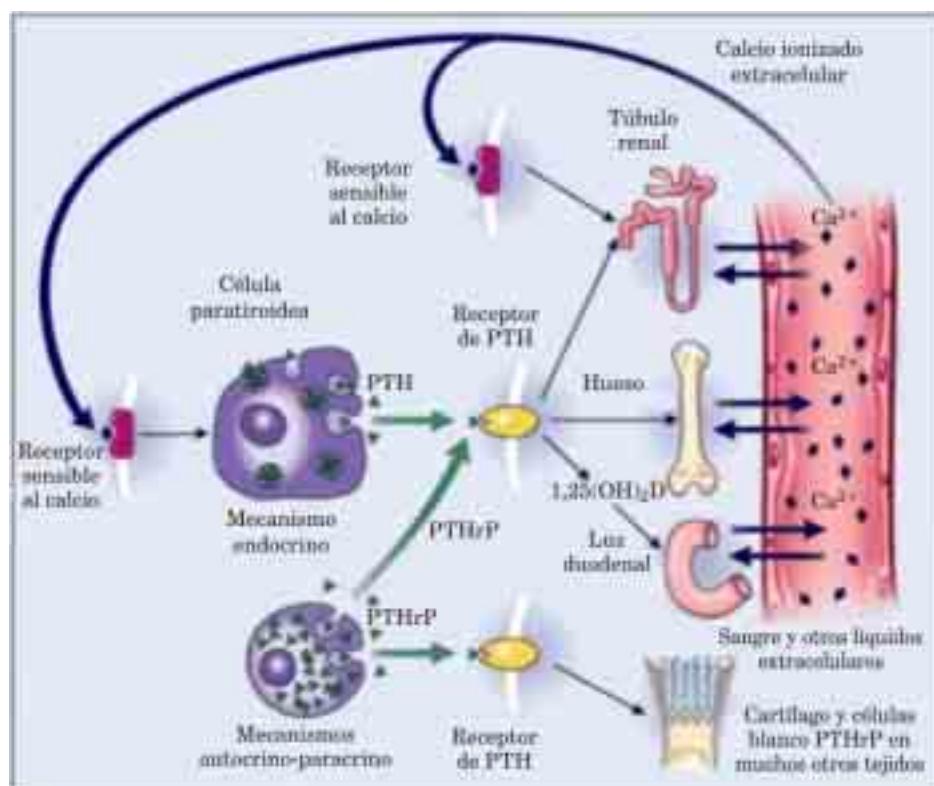


Figura 2. Metabolismo del calcio. Tomado del artículo: Marx, SJ. Hyperparathyroid and Hypoparathyroid Disorders. *N Engl J Med* 2000; 343: 1863-1875.

mandibular o la hipercalcemia hipocalciúrica familiar.¹⁰ La mayoría de los pacientes con hiperparatiroidismo primario esporádico son mujeres posmenopáusicas, con un promedio de edad de 55 años. La radiación externa del cuello se asocia con el desarrollo de hiperparatiroidismo primario. La terapia con litio puede producir hiperparatiroidismo en el 5% de los pacientes que reciben este medicamento por un largo plazo.^{8,10}

Las formas hereditarias se asocian a hiperplasia de las glándulas paratiroides, más que a un adenoma. El hiperparatiroidismo primario se presenta en el 95% de los pacientes con NEM 1 y estos pacientes tienden a tener una edad menor con una enfermedad más severa que aquéllos con enfermedad esporádica.⁸ La transmisión del NEM 1 es autosómico dominante y el cromosoma original involucrado en la delección del alelo es el brazo largo del cromosoma 11 (11q13).^{5,6} A la edad de 40 años los pacientes con NEM 1 tienen las siguientes alteraciones endocrinas¹⁰:

- Hiperparatiroidismo-85%
- Zollinger-Ellison-35%
- Prolactinoma-25%

El hiperparatiroidismo primario se asocia menos comúnmente en pacientes con NEM 2A.⁸ También se transmite de manera autosómica dominante del cromosoma 10.⁶ En estos pacientes el hiperparatiroidismo se presenta en forma más leve que el asociado a NEM 1 y requiere de la resección de las glándulas hipertróficas. El 70% de los casos se presenta a los 70 años de edad, asociándose a la mutación del proto-oncogen RET.^{10,11} Esta mutación afecta al codón 790/791 y puede llevar a un carcinoma medular de tiroides metastásico. Aun en presencia de esta mutación, el riesgo de desarrollar hiperparatiroidismo primario es bajo.¹¹

El hiperparatiroidismo primario neonatal severo es una alteración rara y potencialmente letal que se transmite de manera autosómica recesiva. Los neonatos afectados tienen hipertrofia marcada de todas las glándulas paratiroides, niveles muy altos de paratohormona e hipercalcemia marcada. Es usualmente causada por mutación homocigota en el gen del receptor del calcio.^{10,12} Esta enfermedad aparece en la primera semana de vida con niveles séricos de calcio mayor a 20 mg/dL, desmineralización ósea, retardo del crecimiento, dificultad respiratoria, hipotonía y alteraciones di-

Hiperparatiroidismo primario: Características clínicas e histopatológicas

gestivas. Se debe a una alteración homocigota en el cromosoma 3q2.⁶

Los pacientes con síndrome de tumor mandibular, se presentan comúnmente con hipercalcemia en la adolescencia. Se caracteriza por hiperparatiroidismo, fibromas cemento-osificantes, quistes renales, tumor de Wilm's y hamartomas renales. Se asocia a un adenoma, a diferencia del NEM, y las lesiones óseas en la mandíbula aparecen como regiones quísticas en las radiografías. A los 40 años el 80% de los pacientes con este síndrome tienen hiperparatiroidismo y aproximadamente un 10% tienen carcinoma de paratiroides.¹⁰ La alteración se transmite de manera autosómica dominante y se debe a una mutación de un gen desconocida en el cromosoma 1q24.^{6,10}

La hipercalcemia hipocalciúrica familiar es una enfermedad autosómica dominante caracterizada por hipercalcemia e hipocalciuria relativa. El grado de hipercalcemia puede variar en el mismo paciente, y éste es leve. Generalmente se pueden observar niveles normales de PTH, pero en el 5 al 10% de los pacientes los niveles se elevarán. La proporción de depuración de calcio y creatinina [(Calcio urinario de 24 horas x niveles séricos de creatinina)/(niveles de creatinina urinaria en 24 horas x calcio sérico)] con un corte de 0.1 es útil para distinguir esta alteración del hiperparatiroidismo primario. Los niveles normales de calcio sérico normales en cualquier momento de la vida excluyen la hipercalcemia hipocalciúrica familiar, debido a que esta alteración presenta hipercalcemia desde el nacimiento. En estos casos no se indica tratamiento debido a que es una condición benigna sin complicaciones progresivas.⁸

Los signos y síntomas de estos desórdenes familiares y sus malformaciones asociadas, deben ser buscadas en todos los pacientes que presenten hiperparatiroidismo primario y deben ser evaluados si es necesario.⁸

El carcinoma paratiroides es una causa rara de hiperparatiroidismo primario, ocurre del 0.5 al 1%.⁸ La prevalencia es igual para hombres y mujeres. Hasta una tercera parte de los pacientes tienen una masa palpable a la exploración física.² Su diagnóstico es difícil y la única oportunidad para que el paciente se cure es la cirugía con una resección del tumor intacto. El diagnóstico se debe considerar en pacientes que tienen hiperparatiroidismo, con hipercalcemia severa, niveles extremadamente altos de paratohormona o una masa palpable en cuello.⁸ El tumor tiene una alta probabilidad de tener recurrencia local y potencialmente puede causar me-

tástasis a ganglios linfáticos regionales y a sitios distantes. El carcinoma de paratiroides es una masa bien definida con densas adherencias a los tejidos blandos adyacentes, a la glándula tiroides o al tejido peri-esofágico. El tamaño es variable, desde 1.5 a 6 cm.²

La diferencia entre un adenoma y un carcinoma se debe a que este último se caracteriza por la presencia de bandas fibrosas gruesas en un 90% de los casos, actividad mitótica (más de 1 mitosis en 10 campos) en 80%, patrón de crecimiento trabecular, invasión capsular e invasión vascular. La invasión vascular es lo más específico para el carcinoma con una especificidad de 10-15% de los casos. Las cápsulas son más gruesas comparadas con las de adenomas de los mismos tamaños.² Las células se agrupan en un patrón trabecular, rosetas de maíz o sábanas. Los núcleos son pálidos. Las células tumorales son mayores comparadas con las células principales normales. Tienen nucléolos redondos u ovoides. El citoplasma es claro o eosinófilo y granular.¹³

Los adenomas paratiroides solitarios son tumores mono u oligoclonales.¹⁰ Esta es una neoplasia benigna compuesta por células principales, oncocíticas, oncocíticas transicionales o mixto. La mayoría de los adenomas están localizados en las glándulas paratiroides inferiores, pero un 6-10% de los sujetos, los adenomas pueden estar localizados en el timo, la tiroides, el pericardio, o detrás del esófago. Los adenomas pesan usualmente entre 0.5 a 5 gramos pero pueden pesar hasta 20 gramos.⁵

Algunos estudios sugieren que los adenomas paratiroides representan hiperplasia localizada de células principales. Sin embargo, en un estudio de 172 casos de hiperparatiroidismo primario, Ghandur concluyó que la hiperplasia en una sola glándula es responsable del 75% de los casos.¹³

La hiperplasia tiene presencia de adipocitos dentro de la proliferación, falta de límite entre la proliferación y tejido paratiroides adyacente y retención del patrón lobular de la glándula paratiroides normal.

El adenoma paratiroides se puede encontrar en cualquier sitio de tejido paratiroides normal. El 90% se encuentran en las glándulas paratiroides que tienen una localización normal, y el 10% restante se encuentran en las glándulas ectópicas, incluyendo mediastino, retroesofágicas, tiroides o esófago.¹³

Macroscópicamente se observa una neoplasia encapsulada que involucra característicamente una glándula. Esta cápsula generalmente es delgada y esto permite una escisión adecuada. Los adenomas varían en

forma y pueden ser ovoides o elongados y pueden tener una configuración bilobulada o multilobulada. Tienen también diversos tamaños, siendo los menores de 6 mm, los llamados microadenomas. Pueden llegar a ser tan pequeños que falle la exploración quirúrgica. El color varía de café a naranja y son de consistencia suave¹³ (*Figura 3*).

Microscópicamente se componen de células principales que están en diferentes estadios de su ciclo secretor. Se agrupan en cadenas o nidos con formación

glandular, en mantos sólidos o mixtos. Las células dominantes son las principales y son mayores a las encontradas en el tejido normal. El citoplasma es eosinófilo pero puede ser claro. En algunos casos el citoplasma está vacuolado y las células tienen halo perinuclear. Las células más grandes generalmente tienen un citoplasma claro abundante con membrana celular bien delimitada. Éstos típicamente contienen depósito abundante de glucógeno. Los núcleos son redondos y centrales. La cromatina es densa y, ocasionalmente, los nucléolos pequeños se hacen evidentes. La presencia de un halo de glándula paratiroides residual, que es característico de un adenoma^{13,14} (*Figura 4*).

Los genes subyacentes que desarrollan mutaciones en el hiperparatiroidismo sólo se han visto en la minoría de los tumores, y en los adenomas paratiroides hay dos o más genes que han mutado. El gen del NEM 1 es un gen de supresión tumoral. Una minoría de los adenomas tienen mutaciones en el gen ciclina D1 (CCND1). Estas mutaciones resultan de la sobreexpresión de la proteína ciclina D1, pero esta sobreexpresión es aún más común sin la mutación de esta proteína^{10,15} (*Figura 5*).

Las células anormales paratiroides en el hiperparatiroidismo primario y secundario tienen una sensibilidad deficiente a la inhibición del calcio. Esto puede resultar en parte de una deficiencia de los receptores de calcio en las células paratiroides. La deficiencia de estos receptores es probablemente una consecuencia y no una causa de las neoplasias primarias paratiroides.¹⁰

La hiperplasia es un aumento absoluto en la masa de células paratiroides que resulta de una proliferación de células principales, oncocíticas y transicionales oncocíticas. El tejido pancreático se arregla en 3 patrones¹³:

Clásico-Todas las glándulas crecen a diferentes medidas.

Pseudoadenomatosos-Hay un crecimiento de todas las glándulas, pero con una variación considerable de las glándulas.

Oculto-Hay mínimo crecimiento con evidencia microscópica de hiperplasia.

Microscópicamente predomina la proliferación de las células principales, las cuales pueden ser mayores a las normales. Hay un patrón de crecimiento difuso o principalmente nodular. El 30-40% de los casos de hiperplasia tiene evidencia de múltiples nidos paratiroides en tejidos blandos de cuello y mediastino, lo cual se llama paratiromatosis. Las células hiperplásicas se arreglan en forma sólida, cordones o filamentos.¹⁶

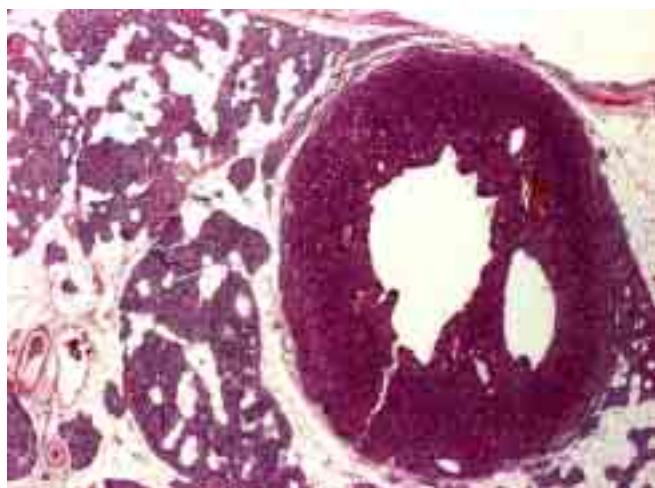


Figura 3. Microadenoma paratiroides de 2.15 mm. Corresponde a la estructura nodular eosinófila.

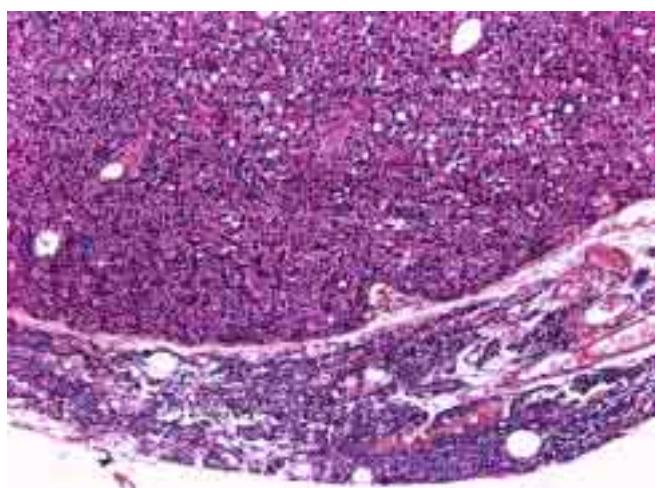


Figura 4. En la porción superior se identifica el adenoma paratiroides y dividido por una delgada banda de tejido conectivo se encuentra la glándula paratiroides residual comprimida. (H&E, 10x).

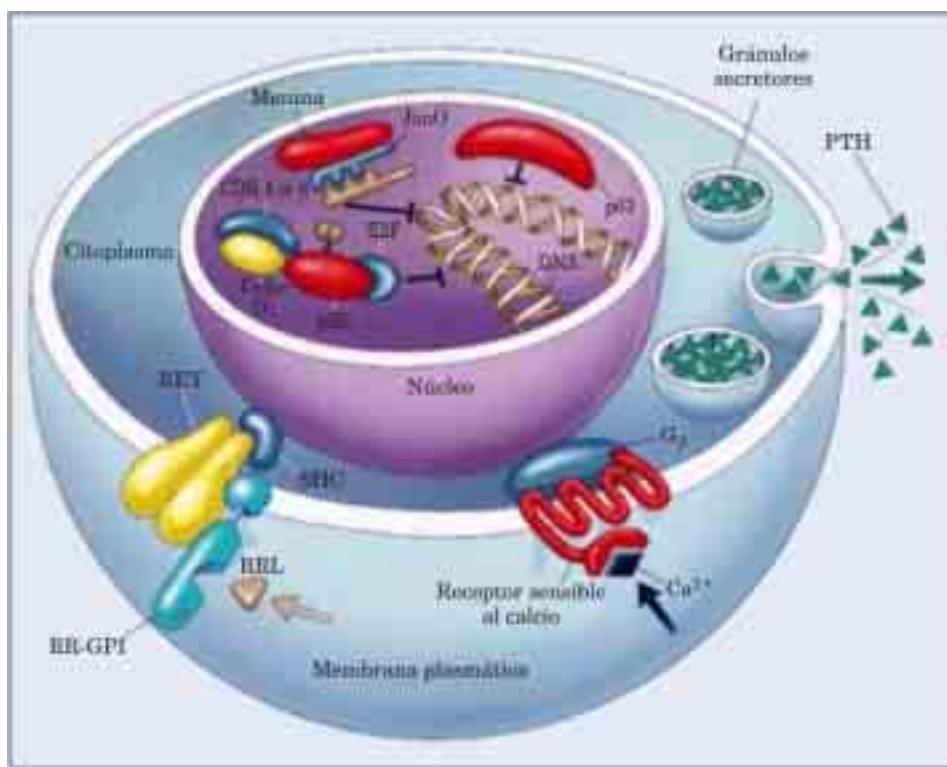


Figura 5. Genes relacionados en el hiperparatiroidismo. Tomado del artículo: Marx, SJ. Hyperparathyroid and Hypoparathyroid Disorders. *N Engl J Med* 2000; 343: 1863-1875.

Se han asociado los adenomas, la hiperplasia y el carcinoma de la paratiroides a varios oncogenes y genes supresores de tumor como el PRAD, ret, menin, p53 y Rb.¹⁷

Manifestaciones

El 75-80% de los pacientes se encuentran asintomáticos, sin embargo, pueden tener síntomas inespecíficos como fatiga, debilidad, parestesias, síntomas digestivos y alteraciones mentales leves.^{9,18}

En muchos de estos pacientes el hecho de que la fatiga y la debilidad sean síntomas del hiperparatiroidismo se hace evidente sólo después de la paratiroidectomía cuando los síntomas se resuelven.¹⁰

En 1957, St. Goar describe la tríada (dolor óseo, nefrolitiasis y síntomas digestivos). Después se describió una pentada, que es la tríada más alteraciones mentales y fatiga.⁶

La incidencia de nefrolitiasis en pacientes con hiperparatiroidismo primario ha disminuido del 50 al 20% en los estudios más recientes.¹ Hay muchos factores que contribuyen al desarrollo de la nefrolitiasis. La hipercalcemia lleva a la hipercalciuria debido a un

incremento en la cantidad de calcio filtrado por el glomerulo. La reabsorción ósea puede contribuir a la hipercalciuria. La alteración de los factores urinarios locales, como la reducción de la actividad inhibidora o el incremento de los factores promotores de litiasis pueden predisponer a algunos pacientes a la nefrolitiasis.⁷

En el 30 al 40% de estos pacientes hay hipercalciuria (excreción de calcio mayor de 250 mg en mujeres y 300 mg en hombres). La poliuria y nicturia pueden resultar de efectos por el incremento de calcio en los túbulos renales. La nefrocalcinosis (depósitos difusos de los complejos de calcio en el parénquima renal) es otra complicación renal y ocurre en el 6-7% de estos pacientes.¹

Las manifestaciones esqueléticas del hiperparatiroidismo primario son la principal causa de morbilidad asociada a esta enfermedad.²⁰ La enfermedad clásica en el paciente con hiperparatiroidismo es la osteitis fibrosa quística, sin embargo, actualmente es muy rara que se presente. Ahora, la única evidencia de alteración ósea es osteopenia cortical sutil.^{7,20} Radiográficamente se caracteriza por desmineralización del hueso, resorción subperióstica (en las falanges de las manos), ahuesamiento

to de las regiones distales de las clavículas, quistes óseos y apariencia del cráneo en “sal y pimienta”.^{1,17}

Pueden haber tumores cafés que son osteoclastomas en los huesos largos, costillas y mandíbula.²⁰ Esta es una forma severa de enfermedad ósea y ocurre en menos del 5% de los pacientes. El tejido óseo es el blanco principal del hiperparatiroidismo. La paratohormona incrementa el recambio óseo y tiende a ser catabólica en los sitios corticales y anabólica en los trabeculares. Las concentraciones altas de PTH tienen efectos catabólicos, mientras que aumentos leves tienen efecto anabólico.¹⁰

En el hiperparatiroidismo leve, la densidad ósea, puede disminuir a pesar de que no haya osteopenia evidente en la radiografía en una cuarta parte de los pacientes. Además hay un riesgo aumentado de fracturas óseas.¹⁰ La corrección quirúrgica del estado hiperparatiroideo mejora la densidad ósea. Los principales huesos en donde se observa mejoría de la densidad ósea son la cadera y la columna lumbar. Un año posterior a la paratiroidectomía se observa que la densidad ósea en estas áreas aumenta al doble.²⁰ El riesgo de fracturas en pacientes con hiperparatiroidismo leve es similar al de los pacientes sanos.¹⁰

Se han observado diferentes grados de síntomas digestivos en pacientes con hiperparatiroidismo primario, entre los más comunes están el dolor abdominal, constipación, náusea, vómito y la anorexia.¹

Estos síntomas pueden ser relacionados a la hipercalcemia *per se* o a las enfermedades renales u ósea.¹

Se han reportado casos de úlcera péptica en el 15% de los pacientes y de pancreatitis. Aún es controversial el papel que juega en el incremento del riesgo de estas enfermedades.¹

Las alteraciones mentales son inespecíficas y las que más se han asociado al hiperparatiroidismo primario son fatiga, depresión, debilidad y disminución en la habilidad cognitiva.¹⁹

Se ha mostrado un aumento en la morbi-mortalidad debido a enfermedades cardiovasculares en pacientes con hiperparatiroidismo primario.²¹ El riesgo cardiovascular es mayor en hiperparatiroidismo secundario a hipertensión, cardiomiopatía e hipertrofia ventricular izquierda que lleva a insuficiencia cardiaca congestiva.^{21,22} El ecocardiograma en pacientes con hiperparatiroidismo primario ha mostrado calcificaciones en el miocardio, incremento de la hipertrofia y calcificaciones aórtica y mitral.²² La hipertrofia ventricular izquierda y la disfunción diastólica resultante es efecto directo de la PTH más que de la hipercalcemia. El ries-

go de enfermedad cardiovascular puede no disminuir con la cirugía, aunque si se ha observado regresión de la hipertrofia con la misma.²¹

Hay controversia respecto a la relación entre la expectativa de vida y los cambios antes mencionados. En estudios recientes se encontró que no hay mayor mortalidad en los pacientes con hiperparatiroidismo, sin embargo, si se ha encontrado una mayor incidencia cuando se relaciona con concentraciones elevadas de calcio sérico.²¹

En la mayoría de los pacientes el hiperparatiroidismo primario, progresó de manera lenta, si llega a hacerlo. Entre los pacientes asintomáticos, solo alrededor del 25% tienen enfermedad progresiva, que se manifiesta en disminución de la masa ósea a lo largo de 10 años.¹⁰

El hiperparatiroidismo es la causa más común de hipercalcemia en los pacientes ambulatorios. El carcinoma de la glándula paratiroides es la causa más frecuente de internamiento por hipercalcemia grave.⁸ Tanto el hiperparatiroidismo como las neoplasias equivalen al 90% de todos los casos de hipercalcemia. El calcio sérico ionizado es la forma activa. Si el calcio ionizado no se mide directamente, el calcio necesita ser corregido en los pacientes con albúmina menor a 4 g/dL. Las tiacidas o el litio causan elevación del calcio y de la PTH. Por dicho motivo es importante verificar e interrogar dirigidamente a cerca de los medicamentos que el paciente está usando.^{1,6}

Diagnósticos diferenciales de hipercalcemia incluyen adenoma o hiperplasia paratiroidea, enfermedades neoplásicas malignas, etc.^{6,9} (*Cuadro I*).

Las neoplasias que cursan con hipercalcémica humorales son las de pulmón, esófago, cabeza y cuello, etc.² (*Cuadro II*).

Una elevación de los niveles de PTH en un paciente con hipercalcemia sin otra causa obvia esencialmente confirma el diagnóstico de hiperparatiroidismo primario. En caso de hipercalcemia leve se debe confirmar el resultado mediante mediciones repetidas de calcio total y de calcio ionizado.⁸ La característica para el diagnóstico del hiperparatiroidismo es la elevación persistente del calcio sérico en conjunto con niveles elevados de la PTH.⁶ Esta se mide por medio de una prueba inmuno-radiométrica de doble anticuerpo.^{1,17} En los casos de neoplasia la PTH se encontrará baja.⁸ Otros estudios de laboratorio que apoyan al diagnóstico incluyen fosfato que es bajo o normal bajo, en 50% de los pacientes, una relación cloro-fosfato mayor a 33, acidosis leve, niveles de cloro mayor a 102 mEq/L, o una

Hiperparatiroidismo primario: Características clínicas e histopatológicas

Cuadro I. Diagnósticos diferenciales en el hiperparatiroidismo primario.

Adenoma paratiroideo
Hiperplasia paratiroideo
Neoplasia endrina múltiple
Ectópica
• Hiperparatiroidismo secundario
• Hipercalcemia hipocalciúrica familiar
• Neoplasia
Metástasis óseas
Neoplasia hipercalcémica humoral*
Mieloma múltiple
• Medicamentos
Diuréticos tiacidas
Litio
Toxicidad por vitamina A o D
• Inmovilización prolongada
• Hipertiroidismo
• Síndrome de los bebedores de leche y alcalinos
• Enfermedades granulomatosas (sarcoidosis, tuberculosis)
• Insuficiencia adrenal
• Insuficiencia renal

elevación de la fosfatasa alcalina en 15% de los pacientes. El ácido úrico está elevado en 30% de los pacientes. Es importante solicitar la creatinina-calcio en orina de 24 horas, se utiliza para diferenciar el hiperparatiroidismo de la hipercalcemia hipocalciúrica familiar, ya que en la primera los niveles de calcio serán normales o elevados mientras que en la segunda estarán disminuidos.⁶

En caso de una hipercalcemia severa y una elevación de la fosfatasa alcalina, se deben de tomar radiografías de las manos. Si hay resorción sub-perióstica, la causa es el hipertiroidismo primario y está indicado la paratiroidectomía urgente. En caso de que no se observen estos cambios entonces se debe de buscar una neoplasia subyacente. Se deben de realizar pruebas de funcionamiento renal, incluyendo nitrógeno urinario y creatinina porque puede existir insuficiencia renal subclínica.⁸

Hay ocasiones en las que hay hiperparatiroidismo normocalcémico. Esto se documentó en 1953 por Mather. Los pacientes se presentan con nefrolitiasis recurrente y posteriormente desarrollaron osteoporosis. Esta condición presenta niveles elevados de calcio sérico ionizado y de PTH. El uso de tiacidas, la hipoalbuminemia, la deficiencia de vitamina D, el incremento en el consumo de fosfato, hipomagnesemia, pancreatitis aguda, elevación de los niveles de calcitonina enmascaran la hipercalcemia.⁶

Una vez que se ha diagnosticado el hiperparatiroidismo primario, estudios adicionales se utilizan para detec-

Cuadro II. Neoplasias que cursan con hipercalcemia humoral.

Pulmón	Cáncer de células escamosas
Esófago	Cáncer de células escamosas
Cabeza y cuello	Cáncer de células escamosas
Vulva, vagina y cérvix	Cáncer de células escamosas
Riñón	Cáncer de células renales (claras), cáncer de células transicionales de la pelvis
Vejiga	Cáncer de células transicionales
Hígado	Cáncer hepatocelular, colangiocáncer
Páncreas	Neoplasia de células de los islotes, adenocáncer ductal
Colon	Adenocáncer
Ovario	Cáncer de células pequeñas y cáncer de células claras

DeLellis, RA.: Hyperparathyroidism. Atlas of Tumor Pathology, tumors of the parathyroid gland. DeLellis RA, Rosai J, Sobi LH, eds. Washington DC. 1993, Armed Forces Institute, pp 16-24.

tar complicaciones óseas o renales asociadas. Se debe medir la densidad ósea, especialmente en los sitios corticales. El calcio urinario se mide y además se evalúa radiográficamente para la presencia de nefrolitiasis.⁸

Es muy debatido el uso de estudios de imagen para la localización preoperatoria en pacientes con hiperparatiroidismo primario. Estos estudios si benefician a los pacientes con hiperparatiroidismo persistente o recurrente debido a que es más probable que se encuentren glándulas ectópicas y debido a que la cicatrización puede hacer la exploración más difícil. Sin embargo, para la paratiroidectomía inicial su uso es controversial. Esto es debido a que en manos de cirujanos expertos la cirugía tiene un 95% de curación y menos del 1% de morbilidad. Por lo tanto, no se utilizan ya que no mejora este porcentaje de éxito.^{9,23}

Los estudios utilizados son varios y depende del cirujano que tipo de estudio solicitará o cuántos usará. El ultrasonido (US) es un estudio accesible, de bajo costo, con riesgo mínimo. Es útil para detectar tumores intratiroideos, yuxtatiroides o localizados en la base del cuello. Es útil para diagnosticar enfermedades tiroideas concomitantes, que ocurren en el 50% de los pacientes con hiperparatiroidismo primario. No se utiliza para localizar la glándula ectópica. La sensibilidad es muy variable al igual que la especificidad debido a que es operador dependiente, siendo del 36-75% y 65-75%, respectivamente. Si el US es negativo, generalmente indica que el tumor paratiroideo se localiza profundamente en el cuello detrás del esófago o la tráquea debajo de las clavículas en el mediastino.⁶

La tomografía axial computarizada (TAC) es muy útil para diagnosticar glándulas ectópicas, especialmen-

te las localizadas en el mediastino y tumores grandes. La TAC ha sido reemplazada por la resonancia magnética por varias razones. Tienen una baja sensibilidad que varía entre el 42 y el 68%. Además se expone al paciente a radiación y requiere de medio de contraste intravenoso.⁶

La resonancia magnética se prefiere debido a que no requiere administración del medio de contraste, no produce artificio del metal. Es muy útil para localizar tumores ectópicos. La sensibilidad varía del 57-88%, sin embargo, tiene un alto riesgo de falsos positivos, que sugieren más de una glándula anormal. Tiene la desventaja de ser muy cara. El uso del gadolinio mejora la sensibilidad.⁶

El gammagrama con tecnecio sestamibi es otro estudio utilizado para localizar las glándulas anormales o ectópicas. Tiene una alta sensibilidad para diagnosticar enfermedad multiglandular.⁹

Cuando los estudios no invasivos son negativos, dudosos o indeterminados se utiliza el muestreo venoso selectivo para medir los niveles de PTH. Son útiles para localizar los tumores paratiroides en los casos de hiperparatiroidismo recurrente o persistente. Esta cateterización mejora la precisión de los estudios no invasivos y convierte los estudios indeterminados en positivos. La sensibilidad es hasta del 80%. Un incremento de dos veces el nivel periférico de PTH es diagnóstico para el tumor paratiroideo. La desventaja es que es un estudio invasivo.²⁴

La cirugía estándar es el abordaje en el que se exploran las 4 glándulas con confirmación de tejido. Debido a que un sólo adenoma se encuentra en el 80-85% de los pacientes, la mayoría de los cirujanos consideran que este abordaje es más extenso de lo necesario. Se ha considerado el medir la PTH intacta durante la paratiroidectomía para determinar si se ha extirpado todo el tejido funcional. Esto se realiza mediante inmunooquimioluminiscencia que es una modificación de la medición estándar. Este estudio se reporta en 10-15 minutos y tiene la ventaja de que la vida media de la PTH intacta es de 3-5 minutos. Se toma muestra justo antes y 10 minutos después de extirpar la paratiroides. Una disminución en el nivel en al menos 50% predice que se ha removido todo el tejido hiperfuncionante. Si el nivel permanece elevado los cirujanos consideran que se debe buscar más tejido anormal. La sensibilidad de este estudio es del 94-97% con una especificidad del 100%. La desventaja es que en ocasiones el nivel no disminuye un 50% después de extirpar el tumor solitario en los

primeros 10 minutos y en otros pacientes disminuye aunque quede tejido paratiroideo anormal.^{24,25}

Hay otras 2 pruebas que se utilizan: el ultrasonido intraoperatorio de alta frecuencia, que es útil para localizar lesiones paratiroides y tumores paratiroides situados en la cápsula de la tiroides y el mapeo nuclear intraoperatorio, como complemento al gammagrama con sestamibi para distinguir un adenoma solitario de una enfermedad de varias glándulas. Aún se están haciendo estudios para el uso de estas pruebas.⁶

La exploración de las 4 glándulas por un cirujano experto tiene una cura del 95% con menos del 1 % de morbilidad.^{9,23,24} El objetivo de usar estudios de imagen no invasivos antes de la exploración inicial es para permitir al cirujano el abordaje unilateral, con una disminución en el tiempo quirúrgico y las complicaciones postoperatorias. Los médicos que están en desacuerdo con la localización preoperatoria sin exploración de las 4 glándulas, argumentan que el abordaje unilateral no detectará las anomalías en el 10% de los pacientes.⁹

La administración de tratamiento para la hipercalcemia depende del grado de la misma y de la presencia o ausencia de síntomas. Los pacientes con hipercalcemia leve generalmente no presentan sintomatología, por lo que no requieren de agentes que disminuyan el calcio sérico hasta que se hayan realizado estudios para determinar la causa. Los pacientes con hipercalcemia moderada y que tengan síntomas se benefician con agentes que disminuyan el calcio.⁸

La hipercalcemia severa (mayor de 13 mg/dL) requiere tratamiento intrahospitalario urgente. El paso inicial es la administración de solución salina intravenosa, 4 a 6 litros por día y necesita de monitorización para evitar sobrecarga de líquidos. La diuresis y la excreción de calcio se mantienen al agregar furosemida una vez que el paciente haya sido adecuadamente hidratado. En ocasiones se necesitan 20 a 40 mg casi cada 2 horas. Se debe monitorizar los electrolitos séricos, calcio, magnesio y fosfato. Una vez que el hiperparatiroidismo agudo se ha estabilizado se debe considerar la cirugía.¹

De los agentes hipocalcémicos, la calcitonina (4-8 IU/kg intramuscular o subcutánea cada 6-8 horas) es el que más rápido comienza a actuar. Sin embargo, la resistencia a su efecto hipocalcémico se desarrolla y limita su uso 24-48 horas después del inicio del tratamiento. La calcitonina rara vez normaliza el calcio sérico y es más útil al ser combinada con bifosfonatos. El tratamiento con bifosfonatos intravenosos con pamidronato (60-90 mg) se inicia una vez que se hayan rea-

lizado estudios diagnósticos. El inicio de acción del pamidronato es de 24 a 48 horas después de la infusión. La duración del tratamiento varía de semanas a meses. Otros agentes utilizados son la plicamicina, el nitrato de galio y el etidronato, pero casi no se usan actualmente. La hemodiálisis se puede utilizar para tratar a pacientes con hipercalcemia severa, especialmente con alteración en la función renal. Los glucocorticoides son útiles para tratar la hipercalcemia debido a linfoma o enfermedad granulomatosa, pero no se utilizan en el tratamiento de la hipercalcemia secundaria a hiperparatiroidismo. Es necesario tratar la causa subyacente de la hipercalcemia.⁸

La cirugía sigue siendo la única cura para el hiperparatiroidismo primario. Las indicaciones para cirugía son la nefrolitiasis; síntomas neuromusculares significativos sin otra causa identificable, hipercalcemia mayor a 1-1.6 mg/dL arriba de lo normal (o mayor a 11.5 mg/dL), historia de hipercalcemia que ponga en peligro la vida, depuración de creatinina menor a 30% de lo normal, excreción urinaria de calcio de 24 horas mayor a 400 mg, reducción de la masa ósea mayor a 2 desviaciones estándar, paciente solicita la cirugía, paciente inconsistente para seguimiento, comorbilidades que compliquen el manejo, hipertrofia ventricular izquierda, pacientes asintomáticos con edad menor a 50 años. Las indicaciones relativas son hipertensión, úlcera péptica, pancreatitis, síntomas cognitivos, dolor óseo.^{9,18,26}

El 60% de los pacientes son candidatos a cirugía, representa un 37.5% de todos los pacientes asintomáticos. La meta para tratar a los pacientes asintomáticos con la paratiroidectomía es el evitar la progresión de la enfermedad y sus complicaciones.¹⁸

En caso de que los pacientes no se sometan a cirugía deben de ser monitorizados para cualquier signo de que la enfermedad está empeorando. Se sugieren los siguientes estudios para monitorizar a los pacientes.¹

- Visitas médicas cada 6 meses hasta que la enfermedad esté estable, hay que interrogar acerca de debilidad neuromuscular, depresión y síntomas relacionados a tracto gastrointestinal, a los riñones o a los huesos, cuantificar la tensión arterial, el calcio, creatinina sérica y hormona paratiroidea, la depuración de creatinina, realizar radiografías abdominales anuales y densidad ósea cada uno a dos años.

La osteoporosis en algunos casos se considera indicación para paratiroidectomía. Sin embargo, en estudios recientes se ha demostrado que la terapia de re-

emplazo hormonal puede ser efectiva como alternativa no quirúrgica en prevenir osteopenia en mujeres posmenopáusicas con hiperparatiroidismo primario.¹⁸

La ingesta diaria de calcio se recomienda que sea menor a 1,000 mg por día aunque esta recomendación es controversial. Se debe evitar el uso de diuréticos tiazidas, lo que puede aumentar los niveles séricos de calcio.¹⁸

Las causas de enfermedad persistente recurrente son: que la cirugía sea lleva a cabo por cirujano inexperto, que existan múltiples glándulas paratiroides anormales o glándulas paratiroides ectópicas, carcinoma de paratiroides, resección subtotal de la glándula paratiroides anormal y paratiromatosis.⁶

El 28% de las glándulas ectópicas son paraesofágicas, el 26% son mediastinales (no tímicas), 24% intratímicas, 11% intratiroideas, 9% pericarotideas, 2% región cervical alta. En pacientes con hiperplasia paratiroides, particularmente secundario al NEM 1, tiene una curación de sólo el 80% con la cirugía y tiene un 50% de riesgo de hiperparatiroidismo recurrente debido a que crecen nuevamente las glándulas paratiroides.²³

La paratiroidectomía exitosa resulta en normocalcemia sin hipercalcemia recurrente subsecuente. Hay numerosos beneficios de síntomas y complicaciones relacionadas con el hiperparatiroidismo primario. La mejoría más importante se ve en los pacientes con complicaciones severas, múltiples estudios han demostrado que la osteitis fibrosa quística tiene regresión en 100% de los casos y que la producción renal de litos se revierte en 90% de los casos. La pancreatitis se resuelve en la mayoría de los casos. Se ha documentado un incremento en la densidad mineral ósea de 6 a 8% en un año después de la cirugía y hasta 12 a 14% después de 10 años. Los síntomas psiquiátricos mejoran en 2/3 partes de los pacientes. Los síntomas inespecíficos como malestar, fatiga y debilidad muscular tienen mejoría en 75-80% de los pacientes. La úlcera péptica tiene mejoría sólo en el 25% de los casos y la hipertensión rara vez mejora con la paratiroidectomía (< 3%). La hipertrofia ventricular izquierda que comúnmente se ve en los pacientes con hipertensión con hiperparatiroidismo primario, disminuye después de la cirugía a pesar de que no haya cambios en los valores de la tensión arterial.^{6,7}

La exploración quirúrgica está indicada en pacientes con hiperparatiroidismo primario familiar y en NEM 1, sobre todo si tiene glándulas supernumerarias o si éstas se localizan paratímicas o tímicas, requiriéndose una paratiroidectomía subtotal con tiroidectomía cervical bilateral.⁶

La cirugía tiene baja mortalidad, sin embargo, puede de haber lesión al nervio laringo-recurrente la cual puede ser transitoria o incluso una parálisis permanente de las cuerdas vocales en el 1-2% de los casos. Las complicaciones menores incluyen infección de la herida, hematoma cervical o por estética y todo ocurre en el 1% de los casos. Las diferentes localizaciones de las glándulas paratiroides, hace que en ocasiones sea difícil la cirugía.^{6,9}

Se ha descrito un aumento en el riesgo de muertes en pacientes con hiperparatiroidismo primario, debido principalmente a la enfermedad cardiovascular y al cáncer. En la mayoría de los estudios se ha sugerido que aún después de la paratiroidectomía existe el riesgo. Sin embargo, esto no se ha demostrado este riesgo posquirúrgico en otros estudios.¹⁷

Tratamiento del hiperparatiroidismo

El tratamiento definitivo del hiperparatiroidismo primario involucra la paratiroidectomía. Los pacientes con síntomas evidentes asociados con esta enfermedad (como litiasis urinaria, dolores óseos y síntomas cognitivos) y marcada hipercalcemia (calcemia mayor de 1 mg/dL por encima del rango normal) son habitualmente paratiroidectomizados.²⁷ Este procedimiento resulta en la normocalcemia en el 95% al 98% de los pacientes y una mejoría sintomática en el 82%. Un dilema más difícil de manejar ocurre en el 80% de los pacientes con hiperparatiroidismo que presentan leve hipercalcemia y mínimos o ningún síntoma²⁸ (*Cuadro III*).

El abordaje quirúrgico estándar en pacientes con hiperparatiroidismo primario ha consistido de una anestesia general endotraqueal seguida por exploración cervical bilateral. Los cirujanos típicamente visualizan las cuatro glándulas y extirpan las glándulas paratiroides aumentadas de volumen, mientras que dejan suficiente tejido paratiroideo para la función normal. En el momento de la cirugía, sin embargo, puede ser difícil determinar si todo el tejido hipersecretor ha sido removido. Algunos cirujanos han utilizado la extirpación de glándulas basados en el estudio de la biopsia de tejido paratiroideo por congelación, pero su certeza diagnóstica en determinar adenoma *versus* hiperplasia no es consistente y no ha sido demostrada ser útil en la decisión quirúrgica de un compromiso uniglandular o multiglandular.^{27,29} La falla en lograr normocalcemia posquirúrgica ocurre en 30% de los pacientes en hospitales escandinavos en donde menos de 10 paratiroidectomías se realizan por año. Por este motivo, en los últimos años se han desarrollado nuevas técnicas adyuvantes quirúrgicos para mejorar las tasas de éxito y disminuir la morbilidad operatoria.^{29,30}

La localización preoperatoria de las glándulas paratiroides hiperfuncionantes ha sido intentada así por varias técnicas. La más sensible es el ultrasonido, que es operador dependiente y el centellograma con proyección tomográfica con Tc99m-sestamibi.³¹ La ventaja del centellograma computarizado es la capacidad de imprimir una imagen en 3 dimensiones, la cual puede ser tomada en la sala de operaciones para una referencia visual por el cirujano. Este radioisótopo, con alta

Cuadro III. Guías sugeridas para el tratamiento de pacientes con hiperparatiroidismo primario.

Hallazgos clínicos	Observación de HPTP progresivo	Paratiroidectomía
Calcemia < 0.4 mg/dL superior al normal	Sí (por lo menos por 1 año)	No
Calcemia > 0.4 mg/dL superior al normal con síntomas marcados	No	Sí
Calcemia 0.4-0.9 mg/dL superior al normal	Sí (medición de calcio y creatinina cada seis meses; calciuria anual; DMO cada dieciocho meses)	No
Pacientes asintomáticos con Z-Score de DMO superior a -1 en antebrazo y/o calciuria < 300 mg/24 h		
Calcemia 0.4-0.9 mg/dL superior al normal	No	Sí
Pacientes asintomáticos con Z-Score de DMO superior a -1 en antebrazo y/o calciuria > 300 mg/24 h		
Calcemia 1 mg/dL superior al normal	No	Sí
Enfermedad progresiva: calcemia en aumento, deterioro de función renal y/o disminución de la DMO y/o aparición de síntomas y/o aumento de calciuria a > 300 mg/24 h	No	

Utiger RD. Treatment of primary hyperparathyroidism. N Engl J Med 1999; 341: 1301-1302

Artículo de revisión

afinidad por las glándulas paratiroides hipersecretantes, ha conducido a algunos cirujanos a utilizar la sonda detectora de radionucleido para ayudar al hallazgo del tejido anormal. Este método tiene algunas ventajas, pero muchos cirujanos encuentran que una sonda no es útil o necesaria cuando un centellograma con sestamibi identifica claramente la localización anatómica de una glándula hiperactiva. Con una sensibilidad del 69% y una especificidad del 98%, los datos de centellograma con sestamibi sólo son limitados para circunscribir la extensión de la resección. Sin embargo, puede dirigir la disección hacia sitios sospechados de ocultar glándulas hiperfuncionantes.²⁷

Otra técnica adyuvante quirúrgica innovadora en la paratiroidectomía es el uso de la técnica de medición de PTH rápida intraquirúrgica. Como la vida media de la PTH es de 3 a 4 minutos, la remoción exitosa de todo el tejido paratídeo hiperfuncionante puede ser rápidamente confirmado en la sala de operaciones. Con la medición de PTH plasmática en 10 minutos, puede ser utilizado durante la paratiroidectomía para determinar cuándo todo el tejido hiperfuncionante ha sido removido.^{27,30} Una disminución del 50% respecto del nivel de PTH prequirúrgico medido en sangre periférica, 10 minutos después de la escisión de la glándula, predice la normocalcemia con una precisión general del 97%. Una disminución insuficiente en el nivel hormonal luego de la escisión de una glándula paratiroides sospechada señala que hay más tejido hiperfuncionante sin remover, llevando al cirujano a una exploración posterior hasta que todo el tejido paratídeo hiperfuncionante sea escindido.²⁷

La enfermedad multiglandular, identificada por esta técnica bioquímica cuantitativa, está presente en 5% de los pacientes con hiperparatiroidismo primario y debe ser reconocida y tratada en el momento de la operación para asegurar un éxito quirúrgico. En contraste, 14% a 24% de incidencia de enfermedad multiglandular ha sido reportado previamente en pacientes con hiperparatiroidismo primario esporádico, cuando la resección es basada sobre el juicio del cirujano respecto del tamaño glandular durante la exploración de cuello bilateral tradicional.²⁸ La medición de intraquirúrgica de PTH también puede ayudar al cirujano a encontrar y escindir glándulas que anteriormente podrían haber sido obviadas. El método de PTH rápida es útil en pacientes con centellogramas poco precisos o negativos. Para estas glándulas difíciles de ubicar, el método de PTH rápida puede ser altamente beneficioso para facilitar su localización con el muestreo

venoso diferencial, midiendo el incremento en la secreción hormonal luego del masaje de áreas específicas, e identificando correctamente la escisión de tejido paratídeo anormal, cuando no es fácilmente reconocido.²⁷

Con este abordaje quirúrgico, raramente es necesario el estudio histopatológico por congelación. Acordeando el tiempo quirúrgico y con una disección limitada, el paciente puede volver a su casa seguramente 2 a 3 horas luego de la cirugía. Se debería medir la calcemia al día siguiente, en el paciente ambulatorio y, en caso de osteoporosis avanzada, puede anticiparse a la hipocalcemia mediante el tratamiento profiláctico con calcio por vía oral.^{27,30}

Varios reportes recientes indican que estas nuevas técnicas pueden no sólo mejorar la tasa de éxitos de la paratiroidectomía medidos por un regreso a la normocalcemia en el 98% de los pacientes, sino que también puede sustancialmente simplificar la operación, desde una exploración cervical bilateral bajo anestesia general con la morbilidad acompañante, a un procedimiento ambulatorio más simple. La mayoría de los pacientes serían elegibles para la paratiroidectomía (bajo anestesia local) a través de una incisión pequeña (3 cm) con una disección limitada, dirigida a su blanco. La escisión de las glándulas hiperfuncionantes podría ser confirmada en la sala de operaciones por una disminución cuantitativa y en el nivel de PTH sérico, lo cual aseguraría al cirujano que todo el tejido hipersecretante ha sido removido, sin la necesidad de posterior disección o visualización de las glándulas remanentes. La tasa de fracasos de este procedimiento mínimamente invasivo es de 1.3% a 1.5%.

En 1990, el consenso del NIH proveyó de guías para el manejo y tratamiento de pacientes con hiperparatiroidismo primario, en las que se recomendaba la paratiroidectomía para los pacientes con síntomas, hipercalcemia marcada, de 1-1,6 mg/dL por encima del rango normal, cálculos urinarios, excreción de calcio urinario mayor de 400 mg/24 horas, densidad mineral ósea de 2 DS o más por debajo de las personas con tratadas por edad, sexo y raza (Z-Score), edad menor de 50 años y disminución de la función renal. Ya que los casos de hoy en día son frecuentemente diagnosticados en un estadio mucho más leve y o una etapa más precoz de esta enfermedad, la decisión de observación, no quirúrgica, versus la paratiroidectomía se ha vuelto más compleja. Muchos pacientes toleran bien el hiperparatiroidismo leve sin tratamiento quirúrgico.^{27,28}

Un estudio reciente ha demostrado que 73% de los pacientes asintomáticos que presentan hipercalcemia

leve (10,3-10,5 mg/dL) en un período de 10 años, permanecieron sin deterioro del hueso cortical, hipercalcemia progresiva, o excreción de calcio urinario excesivo. Por otro lado, 27% de los pacientes en este estudio tuvo una enfermedad progresiva, la cual llevó a la paratiroidectomía. No hay factores actualmente que puedan predecir qué pacientes experimentarán una enfermedad progresiva.

Los pacientes con osteoporosis tendrán un pronto y sostenido incremento en su densidad mineral ósea luego de un paratiroidectomía exitosa.²⁸ Aunque no hay estudios relacionados a la incidencia de fracturas en el hiperparatiroidismo, se observó un incremento promedio de 6% en la densidad mineral ósea del cuello femoral un año luego de la paratiroidectomía, y 14% luego de 10 años.³⁰ En los pacientes con osteoporosis asociada al hiperparatiroidismo, esta mejoría es un beneficio bien definido de la paratiroidectomía. Debería ser destacado, sin embargo, que los pacientes con hiperparatiroidismo primario tienen una mayor incidencia de pérdida ósea cortical que trabecular. A causa de su composición ósea altamente cortical, el tercio distal del radio debería ser estudiado con densitometría en estos pacientes.^{29,30} Este sitio es más específico para la evaluación de pérdida ósea causada por el hiperparatiroidismo que la columna lumbar o la cadera, ya que éstos son además afectados por otras causas de pérdidas óseas tales como la edad y la deficiencia de estrógenos.^{27,28}

Al tener disponible la paratiroidectomía limitada, menos traumáticas, el beneficio del tratamiento quirúrgico con mínimo riesgo necesita ser reevaluado. Por ejemplo, los pacientes ancianos sintomáticos con condiciones comórbidas, que son habitualmente excluidos de la operación debido a los riesgos relacionados a la anestesia y a la disección bilateral del cuello, podrían ahora ser candidatos para una segura paratiroidectomía mínimamente invasiva, que resulta en una marcada mejoría de los síntomas. Por otro lado, sugerimos que los pacientes con hipercalcemia leve por hiperparatiroidismo (menos de 0.4 mg/dL por encima del rango normal) sean seguidos por un año para confirmar diagnóstico, en el que algunos volverán a la normocalcemia y 73% no mostrarán enfermedad progresiva.^{28,29}

Referencias

- Viera AJ. Hyperparathyroidism. *Clin Fam Pract* 2002; 4: 627-
- DeLellis RA. *Hyperparathyroidism*. Atlas of tumor pathology, tumors of the parathyroid gland. DeLellis RA, Rosai J, Sobi LH, eds. Washington DC. Armed Forces Institute, 1993: 16-24.
- Guyton A. Hormona paratiroidea, calcitonina, metabolismo del calcio y del fosfato, vitamina D, huesos y dientes. Guyton, AC. Hall, JE eds. *Tratado de Fisiológica Médica*. México. McGraw-Hill Interamericana; 2001: 1081-1100.
- Agregar referencia de libro de histología
- Holick MF, Krane SM, Potts JT. Calcium, phosphorus and bone metabolism: Calcium-regulating hormones. Fauci AS, Braunwald E, Isselbacher KJ, Wilson JD, Martin JB, Kasper DL, Hauser SL, Longo DL eds. *Principles of Internal Medicine*. Nueva York. McGraw-Hill; 1998: 2214-2247.
- Eigelberger MS, Orlo HC. Surgical approaches to primary hyperparathyroidism. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2000; 29: 479-502.
- Silverberg S. Natural history of primary hyperparathyroidism. *Endocrinol and Metab Clin North Am* 2000; 29: 451-464.
- Kearns AE, Thompson GB. Medical and surgical management of hyperparathyroidism. *Mayo Clinic Proceedings* 2002; 77: 87-91.
- Miller FR, Netterville JL. Surgical management of thyroid and parathyroid disorders. *Med Clin North Am* 1999; 83: 247-259.
- Marx SJ. Hyperparathyroid and hypoparathyroid disorders. *N Engl J Med* 2000; 343: 1863-1875.
- Gimm O, Niederle BE, Weber T, Bockhorn M, Ukkat J, Brauckhoff, M, Thanh PN, Frilling A, Klar E, Niederle B, Dralle H. RET proto-oncogene mutations affecting codon 790/791: A mild form of multiple endocrine neoplasia type 2A syndrome? *Surgery* 2002; 132: 952-9.
- Marx SJ, Simonds WF, Agarwal SK, Burns AL, Weinstein LS, Cochran C, Skarulis MC, Spiegel AM, Libutti SK, Alexander HR Jr, Chen CC, Chang R, Chandrasekharappa SC, Collins FS. Hyperparathyroidism in hereditary syndromes: special expressions and special managements. *J Bone Miner Res* 2002; Suppl 2: N37-43.
- Ghandur Mnaymneh L, Kimura N. The parathyroid adenoma. *Am J Pathol* 1984; 115: 70-83.
- Apel RL, Asa SL. The parathyroid gland. *Endocrine pathology*. Livolsi VA, Asa SL, eds. Philadelphia. Churchill Livingstone, 2002: 103-147.
- Brown EM. The pathophysiology of primary hyperparathyroidism. *J Bone Miner Res* 2002; Suppl 2: N24-9.
- Schachter PP, Ayesh S, Schneider T, Laster M, Czerniak A, Hochberg A. Expression of Kinase genes in primary hyperparathyroidism: adenoma versus hyperplastic parathyroid tissue. *Surgery* 2002; 132: 1094-1099.
- Silverberg SJ, Bilezikian JP, Bone HG, Talpos GB, Horwitz MJ, Stewart AF. Therapeutic controversy: Therapeutic controversies in primary hyperparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84: 2275-2285.
- Bilezikian J. Primary hyperparathyroidism: When to observe and when to operate. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2000; 29: 465-478.
- Prager G, Kalaschek A, Kaczirek K, Passler K, Scheuba C, Sonneck G, Niederle B. Parathyroidectomy improves concentration and retentiveness in patients with primary hyperparathyroidism. *Surgery* 2002; 132: 930-6.
- Gaurav A, Saroj KM, Dilip KK, Anil SJ, Vivek A, Sushil KG, Ambrish M. Recovery pattern of patients with osteitis fibrosa cystica in primary hyperparathyroidism after successful parathyroidectomy. *Surgery* 2002; 132: 1075-1085.
- Almqvist EG, Bondeson AG, Bondeson L, Nissborg A, Smedgard P, Svensson SE. Cardiac dysfunction in mild primary hyperparathyroidism assessed by radionuclide angiography and echocardiography before and after parathyroidectomy. *Surgery* 2002; 132: 1126-1132.

Hiperparatiroidismo primario: Características clínicas e histopatológicas

22. Roche NA, Young AE. Role surgery in mild primary hyperparathyroidism in the elderly. *BMJ* 2000; 87: 1640-1649.
23. Strewler GJ. Medical approaches to primary hyperparathyroidism. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2000; 29: 523-539.
24. Jones JJ, Brunaud L, Dowd CF, Duh Q-Y, Morit E, Clark OH. Accuracy of selective venous sampling for intact parathyroid hormone in difficult patients with recurrent or persistent *hyperparathyroidism*. *Surgery* 2002; 132: 944-951.
25. Elaraj DM, Remaley AT, Simonds WF, Skarulis MC, Libutti SK, Bartlett DL, Venzon DJ, Marx SJ, Alexander HR. Utility of rapid intraoperative parathyroid hormone assay to predict severe postoperative hypocalcemia after reoperation for hyperparathyroidism. *Surgery* 2002; 132: 1028-34.
26. Sywak MS, Knowlton ST, Pasieka JL, Parsons LL, Jones J. Do the National Institutes of Health consensus guidelines for parathyroidectomy predict symptom severity and surgical outcome in patients with primary hyperparathyroidism? *Surgery* 2002; 132: 1013-20.
27. Heath DA. Localization of parathyroid tumours. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1995; 43: 523-52.
28. Mundy GR, Cove DH, Fiskin R. Primary hyperparathyroidism: changes in the pattern of clinical presentation. *Lancet* 1980; 1: 1317-1320.
29. Utiger RD. Treatment of primary hyperparathyroidism. *N Engl J Med* 1999; 341: 1301-1302.
30. Silverberg SJ, Shane E, Jacobs T. A 10-year prospective study of primary hyperparathyroidism with or without parathyroid surgery. *N Engl J Med* 1999; 341: 1249-1255.
31. Royal RE, Delpassand ES, Shapiro SE, Fritzsche HA, Vassilopoulou-Sellin R, Sherman SI, Gagel RF, Evans DD, Lee JE. Improving the yield of preoperative parathyroid localization: technetium Tc-99m-sestamibi imaging after thyroid suppression. *Surgery* 2002; 132: 968-975.

Correspondencia:

Raúl Pichardo-Bahena. Departamento de Anatomía Patológica, Fundación Clínica Médica Sur. Puente de Piedra #150. Col. Toriello Guerra. Delegación Tlalpan. C. P. 14050. E-mail: rpichardo@medicasur.org.mx

