



Revista de Endocrinología y Nutrición
Vol. 21, No. 3 • Julio-Septiembre 2013 • pp 132-137

Caso clínico

Pancreatitis aguda en hiperparatiroidismo primario

Analleli Manguilar L,* Ruth C Cruz S,* Baldomero González V,* Guadalupe Vargas O,*
Moisés Mercado A,* Aldo Ferreira H,* Victoria Mendoza Z*

Resumen

Los pacientes con hiperparatiroidismo primario (HPTP) e hipercalcemia tienen 10 veces más riesgo de presentar pancreatitis aguda que la población general. La pancreatitis es una complicación poco frecuente del HPTP, con una prevalencia de 1.5 a 13%. Se han descrito tres probables mecanismos etiopatogénicos: 1) la hipercalcemia conduce a la activación *de novo* del tripsinógeno a tripsina, resultando en autodigestión pancreática y pancreatitis; 2) la hipercalcemia favorece la formación de cálculos pancreáticos y obstrucción ductal; y 3) diversas mutaciones en algunos genes, tales como el SPINK1 (inhibidor de la proteasa de serina Kazal tipo 1), el CFTR (regulador de la conductancia transmembrana de la fibrosis quística) y el CASR (receptor sensor del calcio), presentes en situaciones de hipercalcemia. **Objetivo:** Describir la prevalencia y características clínicas de los pacientes con HPTP y pancreatitis aguda en los últimos tres años en la Clínica de Metabolismo Mineral del Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional Siglo XXI. **Pacientes y métodos:** Se realizó un estudio retrospectivo de los pacientes con HPTP tratados en este centro de referencia en los últimos tres años. De los 150 pacientes, seis presentaron pancreatitis aguda. Se analizaron los factores demográficos, clínicos, bioquímicos e histopatológicos. **Resultados:** Seis pacientes presentaron pancreatitis (4%), cuatro casos fueron pancreatitis hemorrágica y dos pancreatitis inflamatoria, con media de edad de 48.5 años; cinco de seis pacientes fueron mujeres. Las concentraciones de PTHi (paratohormona intacta) fueron de 623.5 ± 185 pg/mL (versus 194 ± 63 pg/mL, $p = 0.01$), con una media de calcio sérico de 12.75 ± 1.8 mg/dL (versus 11.3 ± 1.23 mg/dL, $p = 0.05$). Resalta, además, que el diámetro mayor del adenoma paratiroideo fue de 3 ± 1.7 cm (versus 1.8 ± 0.4 cm, $p = 0.01$). **Conclusión:** La pancreatitis es una complicación poco frecuente del HPTP. En nuestra serie, la prevalencia fue del 4%. Los pacientes con HPTP y pancreatitis tienen una presentación clínica más severa, y los adenomas son más grandes que lo habitual. Además de la hipercalcemia y las concentraciones elevadas de PTHi, otros factores de riesgo aditivos como factores genéticos y ambientales pueden incrementar el riesgo de pancreatitis en estos pacientes.

Palabras clave: Hiperparatiroidismo primario, pancreatitis aguda, hipercalcemia.

Abstract

*Patients with primary hyperparathyroidism (PHPT) and hypercalcemia are 10 times more susceptible than general population to present acute pancreatitis. Pancreatitis is a rare complication of PHPT with a prevalence of 1.5 to 13%. Three possible pathogenic mechanisms have been described: 1) hypercalcemia leads to de novo activation of trypsinogen to trypsin, resulting in pancreatic autodigestion and pancreatitis, 2) hypercalcemia favors pancreatic stones formation and ductal obstruction; and 3) several mutations in some genes, such as SPINK1 (serine protease inhibitor Kazal type 1), CFTR (cystic fibrosis transmembrane regulator) and CASR (calcium sensing receptor), present in situations of hypercalcemia. **Objective:** To describe the prevalence and clinical characteristics of patients with PHPT and acute pancreatitis in the past three years in the Mineral Metabolism Clinic at Hospital de Especialidades, Centro Médico Nacional Siglo XXI. **Patients and methods:** A retrospective study of patients with PHPT treated in this reference center was conducted. Of the 150 patients, six had acute pancreatitis. Demographic, clinical, bio-*

* Servicio de Endocrinología. Hospital de Especialidades, Centro Médico Nacional Siglo XXI. México, D.F.

Recibido: 29-Abril-2013 Aceptado: 30-Mayo-2013

chemical and histopathological factors were analyzed. **Results:** Six patients had pancreatitis (4%), four cases were hemorrhagic pancreatitis and two inflammatory pancreatitis; the patients' average age was 48.5 years; five of the six patients were women. The concentrations of PTHi were 623.5 ± 185 pg/mL (versus 194 ± 63 pg/mL, $p = 0.01$), median serum calcium was 12.75 ± 1.8 mg/dL (versus 11.3 ± 1.23 mg/dL, $p = 0.05$). It is also notorious that the largest diameter of parathyroid adenoma was 3 ± 1.7 cm (versus 1.8 ± 0.4 cm, $p = 0.01$). **Conclusion:** Pancreatitis is a rare complication of PHPT. In our series the prevalence was 4%. Patients with PHPT have a more severe clinical presentation and adenomas are larger. Besides hypercalcemia and higher concentrations of parathyroid hormone (PTHi), other risk factors as genetic and environmental factors may increase the risk of pancreatitis in these patients.

Key words: Primary hyperparathyroidism, acute pancreatitis, hypercalcemia.

Introducción

La pancreatitis aguda puede tener una gran variedad de etiologías, siendo el consumo de alcohol y la litiasis biliar los factores responsables en aproximadamente el 85% de todos los casos. Otras causas menos frecuentes incluyen: sustancias tóxicas o drogas, la obstrucción neoplásica del tracto biliar o el esfínter de Oddi, trastornos metabólicos como la hipertrigliceridemia o la hipercalcemia, el traumatismo abdominal, la isquemia mesentérica o pancreática, las infecciones y las enfermedades autoinmunes. Hasta el 10% de los casos se describen como pancreatitis idiopática al no establecerse la causa principal de la enfermedad.^{1,2,3}

El hiperparatiroidismo primario (HPTP) es un trastorno endocrino que se caracteriza por la secreción excesiva de la hormona paratiroidea (PTH) de una o más glándulas paratiroides; dicha elevación de PTH suele llevar a hipercalcemia e hipofosfatemia, y los pacientes pueden presentar una enfermedad ósea clásica (osteítis fibrosa quística), nefrolitiasis recidivante, o ser asintomáticos.^{3,4} A pesar de esta expresión clínica variable, el HPTP sintomático sigue siendo la forma predominante de la enfermedad en muchos países en desarrollo. Algunos estudios han atribuido una mayor gravedad del HPTP al retraso en el diagnóstico y a la deficiencia de vitamina D, que tiene una alta prevalencia en algunos países.^{5,6}

Los pacientes con HPTP e hipercalcemia tienen 10 veces más riesgo de presentar pancreatitis aguda que la población general. La pancreatitis es una complicación poco frecuente en el HPTP, con una prevalencia de 1.5 a 13%.^{1,2}

La asociación entre la pancreatitis y el HPTP es controvertida.^{2,4,7} El primer informe de HPTP asociado con la inflamación y la litiasis pancreática fue publicado en 1940 por Smith y Cook.² Entre los años 1950 y 1975, se encontraron en la Clínica Mayo 1,153 pacientes con HPTP, de los cuales sólo el 1.5% (17 pacientes) había coexistido con pan-

creatitis.^{6,8} El HPTP se ha asociado con pancreatitis aguda, subaguda o crónica calcificante.^{2,4,6,9,10,11} Un estudio con 83 casos de pancreatitis asociada con HPTP encontró que el 70% de los pacientes sufrieron recaída de pancreatitis crónica.⁵

Se conoce que los episodios de pancreatitis aguda son observados en pacientes ya diagnosticados con HPTP o inmediatamente después de la paratiroidectomía, pero es excepcional como primera manifestación del HPTP. Se ha reportado una mejoría de casi el 100% en los síntomas de pancreatitis después del tratamiento quirúrgico del HPTP, lo que sugiere que la paratiroidectomía parece prevenir la recurrencia de la pancreatitis.^{3,5,6} El objetivo de este estudio fue describir la prevalencia y las características clínicas de los pacientes con HPTP y pancreatitis aguda en los últimos tres años en una cohorte de pacientes con HPTP.

Pacientes y métodos

Se realizó un estudio retrospectivo de pacientes con HPTP cuya primera manifestación fue pancreatitis aguda, tratados en el Servicio de Endocrinología, Clínica de Metabolismo Mineral del Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional Siglo XXI. De los 150 pacientes, seis presentaron pancreatitis aguda. El diagnóstico de pancreatitis se realizó con base en los criterios clínicos y bioquímicos de Ranson e imagenológicos de Balthazar (Figura 1). El diagnóstico del HPTP se estableció con las características bioquímicas de elevación en las concentraciones de PTHi y calcio sérico y/o disminución del fósforo. Después de haber corroborado el diagnóstico bioquímico de HPTP, se realizó alguno de los estudios de localización como ultrasonido (US) de alta resolución en cuello, gammagrama de paratiroides con Tc99m-MIBI planar o SPECT (Single Photon Emission Computed Tomography). Todos los pacientes fueron sometidos a cirugía de paratiroides por el equipo de cirujanos de cabeza y cuello de este mismo centro.

Se analizaron las características demográficas, clínicas, bioquímicas e imagenológicas.

Análisis estadístico

Se realizó un análisis descriptivo con medidas de tendencia central y de dispersión acorde a la distribución de las variables. Para las variables cuantitativas se utilizó la media $\pm$ DE, y para las variables cualitativas se utilizaron proporciones. Para la comparación de medias se utilizó t-Student y para la comparación de proporciones χ^2 . Se utilizó el paquete estadístico SPSS versión 15.0. Se consideró una $p < 0.05$ como estadísticamente significativa.

Resultados

De los 150 pacientes con HPTP, seis presentaron pancreatitis aguda (4%): cuatro pancreatitis hemorrágica y dos pancreatitis inflamatoria. La media de edad fue de 48.5 ± 5 años; cinco de seis

pacientes fueron mujeres (83.3%). La media de PTHi fue de 623.5 ± 185 pg/mL versus 194.4 ± 63 $p = 0.01$, con un calcio sérico de 12.75 ± 1.8 mg/dL versus 11.3 ± 1.23 $p = 0.05$ (*Cuadro I*).

Los pacientes con HPTP con pancreatitis tuvieron adenomas más grandes en comparación con los que no presentaron pancreatitis (diámetro mayor) 3 ± 1.7 cm versus 1.8 ± 0.4 cm, $p = 0.01$.

Las concentraciones de PTHi fueron mayores en el grupo de pancreatitis 623.5 ± 18 versus 194 ± 63 pg/mL, $p = 0.01$. De igual manera, el calcio sérico fue mayor en el grupo con pancreatitis 12.7 ± 1.8 versus 11.3 ± 1.23 mg/dL, $p = 0.05$. La proporción de litiasis renal fue mayor en los pacientes con pancreatitis en comparación con los que no presentaron (50 versus 11.5%), $p = 0.01$.

El estudio histopatológico de los pacientes con HPTP con pancreatitis fue de adenoma (en los seis casos); en los pacientes sin pancreatitis, en el 89.4% se debió a adenoma y en el 10.4% a hiperplasia de paratiroides.

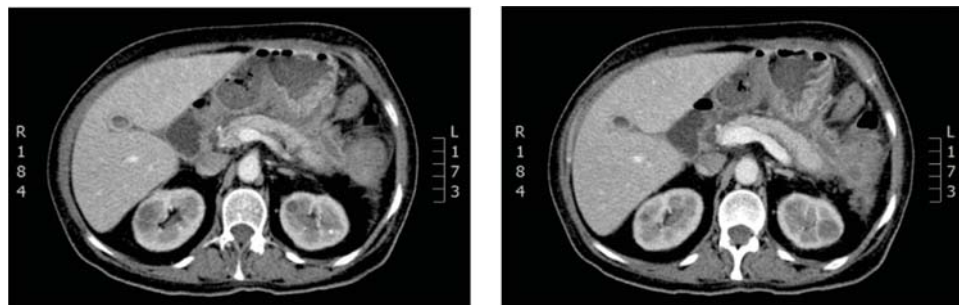


Figura 1.

El páncreas aumentado de tamaño con áreas de necrosis e incremento de la densidad peripancreática en forma difusa. Grado C según Balthazar.²³

Cuadro I.

Características	HPTP sin pancreatitis n = 144	HPTP con pancreatitis n = 6	p
Edad al momento del Dx.	50.1 ± 4.5	48.5 ± 5	0.2
Género (M/H)	108/36	5/1	
Diámetro mayor del adenoma (cm)	1.8 ± 0.4	3 ± 1.7	0.01
Parathormona (pg/mL)	194.4 ± 63	623.5 ± 185	0.01
Fósforo (mg/dL)	3.2 ± 0.77	2.62 ± 0.5	0.7
Calcio (mg/dL)	11.3 ± 1.23	12.75 ± 1.8	0.05
Litiasis renal (%)	8 (11.5)	3 (50)	0.01
Osteodistrofia (%)	15 (21.6)	2 (33)	0.8
Pancreatitis inflamatoria	-	2	
Pancreatitis hemorrágica	-	4	
Lipasa (U/L)	53 ± 33	137 ± 58	0.01
Amilasa (U/L)	32 ± 14	146 ± 36	0.01
Adenoma (%)	(129/144) 89.6%	(6/6) 100%	
Hiperplasia (%)	(15/144) 10.4%	0	

HPTP: hiperparatiroidismo primario.

Discusión

La pancreatitis es una complicación poco frecuente del HPTP; en nuestra serie, la prevalencia fue del 4%, similar a la reportada en la literatura, donde varía del 1.5 al 13%.^{1,4} Jacob y colaboradores encontraron que la posibilidad de desarrollar pancreatitis fue 30 veces mayor en los pacientes con HPTP que en la población general. Los autores atribuyeron esta alta prevalencia a la predisposición de la población estudiada a desarrollar pancreatitis calcificada tropical. Ellos demostraron una tendencia de niveles de calcio más altos en los pacientes con HPTP y pancreatitis que en aquellos sin pancreatitis, sugiriendo que una concentración de calcio sérico mayor de tres por encima del valor de referencia predispuso al desarrollo de la pancreatitis en esa serie.¹² En nuestro estudio encontramos también las concentraciones de calcio más elevadas en los pacientes con HPTP y pancreatitis que en aquellos sin pancreatitis. Además, encontramos que los adenomas de estos pacientes fueron de mayor tamaño (*Figura 2*), con concentraciones mayores de PTHi, amilasa y lipasa.

El mecanismo por el cual el HPTP conduce a pancreatitis aguda sigue siendo un debate en la actualidad.^{6,9,11} Carnaille y su grupo sugirieron que la hipercalcemia secundaria a hiperparatiroidismo primario produce una mayor concentración de calcio en el citosol, lo cual lleva a la activación de proteínas como la calcineurina, que conduce a la activación patológica intraacinar de proteasas pancreáticas, especialmente la tripsina, o pudiera causar la activación del Factor Nuclear kappa Beta (NfκB), que llevaría a una inflamación pancreática y una respuesta alterada al estrés. Asimismo, la hipercalcemia favorece la formación de cálculos pancreáticos, produciendo obstrucción ductal y posterior activación de proteasas pancreáticas.^{7,13,14}

Otros factores presentes en el HPTP que predisponen a pancreatitis, además de la hipercalcemia, son las mutaciones en los genes del SPINK1 (inhibidor de la proteasa de serina Kazal tipo 1), el CFTR (regulador de la conductancia transmembrana de la fibrosis quística) y el CASR (receptor sensor del calcio), presentes en situaciones de hipercalcemia.^{4,15,16,17-19}

Se ha postulado que el CASR, abundante en la superficie de las células principales de las glándulas paratiroides, podría desempeñar un papel patológico en la célula acinar durante la hipercalcemia, al regular la secreción de PTH en res-

puesta a la misma. Los pacientes con mutaciones con pérdida de la función del CASR desarrollan hipercalcemia hipocalciúrica familiar benigna sin desarrollar pancreatitis; por el contrario, las mutaciones con ganancia de función del CASR podrían predisponer a los pacientes al desarrollo de pancreatitis incluso en condiciones de normocalcemia.^{17,20} Felderbauer y asociados reportaron una mutación del CASR: R896H en un paciente con pancreatitis crónica en combinación con una mutación en el SPINK1.^{14,15,20} Stepanchick y colegas demostraron que esta mutación incrementa la orientación a la membrana plasmática del CASR de otra forma funcional, sugiriendo así un fenotipo de ganancia de función. Muddana y colaboradores encontraron la mutación del CASR: R990G asociada también con la pancreatitis crónica.

La importancia funcional de las mutaciones de estos genes candidatos en el contexto de pancreatitis todavía tiene que ser dilucidada, y puede ofrecer una pista sobre la controversia de cómo la hipercalcemia del HPTP puede predisponer al desarrollo de pancreatitis.^{19,21}

En cuanto al diagnóstico por imagen, Chowdhury y su grupo encontraron en su estudio de 50

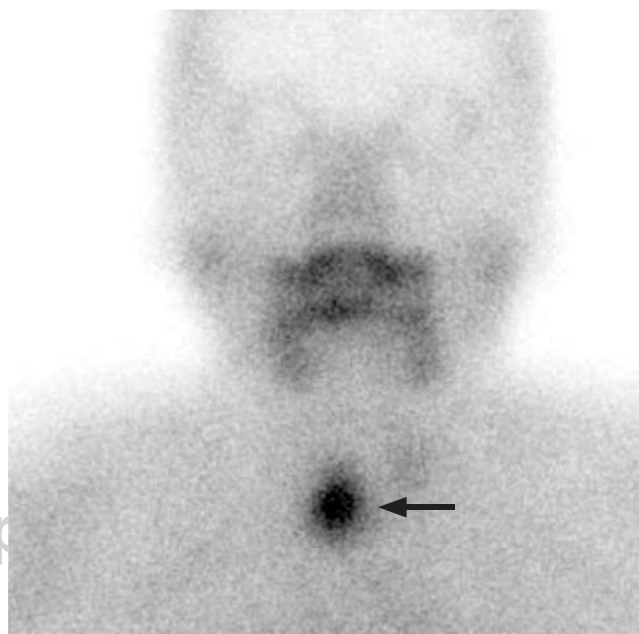


Figura 2. Gammaografía de paratiroides (imagen planar) realizada con 20 mCi de Tc99m-MIBI en fase tardía (120 minutos posterior a la inyección del radiotrazador), muestra un acúmulo focal del radiotrazador a nivel de la paratiroides inferior derecha. El reporte histopatológico postquirúrgico fue de adenoma con diámetro mayor de 3.5 cm.

casos de HPTP y pancreatitis que la gammagrafía con radionúclidos y la ecografía son las pruebas preoperatorias más comunes utilizadas para la localización de las glándulas paratiroides;^{3,9} estos mismos estudios son los de elección para la localización de las paratiroides afectadas en el HPTP sin pancreatitis.

La mayoría de estos pacientes se presentan con efectos sistémicos de la hipercalcemia, y muchos con crisis hipercalcémica, que es considerada una emergencia endocrinológica.

El tratamiento para la hipercalcemia incluye la hidratación con solución salina al 0.9% (200 a 1,000 mL/hora) y la diuresis forzada con diuréticos de asa previa hidratación estricta. La calcitonina 4 a 8 UI/kg peso como preparación para la cirugía puede ser de elección por su vida media corta sobre el recambio óseo; debe considerarse la taquifilaxia que se observa después de los primeros dos días. Los bifosfonatos son inhibidores de la resorción ósea, y en casos más severos, la diálisis puede mejorar la hipercalcemia.

El tratamiento definitivo del HPTP es la cirugía. En los pacientes con pancreatitis aguda –no obstante su estado de gravedad–, la cirugía debe realizarse en forma temprana y oportuna para prevenir la persistencia o los episodios recurrentes de pancreatitis aguda, tomando en cuenta, además, que la pancreatitis grave puede tener consecuencias fatales.^{6,21,22}

En un estudio realizado en la India, la pancreatitis se presentó en seis de 87 pacientes con HPTP, lo que representa el 6.8%. La pancreatitis fue el síntoma de presentación en cinco pacientes. Todos los pacientes con antecedentes de pancreatitis habían sufrido dos o más episodios; hubo un retraso de 15 meses antes del diagnóstico establecido de HPTP. La medición de calcio sérico y PTH después del primer episodio de pancreatitis pudo haber evitado este retraso; por este motivo, los autores recomiendan la determinación tanto del calcio sérico como de la PTH en todos los casos de pancreatitis aguda, independientemente de que el HPTP sea una causa poco frecuente de pancreatitis.^{2,4,14,22}

Conclusión

La pancreatitis es una complicación poco frecuente del HPTP. En nuestra serie, la prevalencia fue del 4%. Los pacientes con HPTP y pancreatitis tuvieron una presentación clínica más severa: varios se presentaron con crisis hipercalcémica y

severa afección en órganos blancos, como litiasis renal y enfermedad ósea. Histopatológicamente, el HPTP con pancreatitis se debió a adenomas más grandes que lo habitual.

Además de la hipercalcemia y las concentraciones más elevadas de PTHi, otros factores de riesgo aditivos, como factores genéticos y ambientales, pueden incrementar el riesgo de pancreatitis en estos pacientes.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflictos de interés.

Bibliografía

1. Frossard JL, Steer ML, Pastor CM: Acute pancreatitis. *Lancet*. 2008; 371: 143-152.
2. Bai HX, Giefer M, Patel M, Orabi AI, Husain SZ: The association of primary hyperparathyroidism with pancreatitis. *J Clin Gastroenterol*. 2012; 46: 656-661.
3. Chowdhury SD, Kurien RT, Pal S, Joseph AJ, Dutta AK: Acute pancreatitis and hyperparathyroidism: a case series. *Indian J Gastroenterol*. 2013; 64: 123-129.
4. Khoo TK, Vege SS, Abu-Lebdeh HS, Ryu E, Nadeem S, Wermers RA: Acute pancreatitis in primary hyperparathyroidism: a population-based study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2009; 94: 2115-2118.
5. Bhadada SK: Chronic pancreatitis in primary hyperparathyroidism: comparison with alcoholic and idiopathic chronic pancreatitis. *J Gastroenterol Hepatol*. 2008; 23: 959-964.
6. Grant CS, Thompson G, Farley D, van Heerden J: Primary hyperparathyroidism surgical management since the introduction of minimally invasive parathyroidectomy: Mayo Clinic experience. *Arch Surg*. 2005; 140: 472-479.
7. Carnaille B, Oudar C, Pattou F, Combemale F, Rocha J, Proye C: Pancreatitis and primary hyperparathyroidism: forty cases. *Aust N Z J Surg*. 1998; 68: 117-119.
8. Queirós P, Vieira AM, Sousa HT, Vieira N, Esteves J, Carranca C, Contente L, Azev L: Acute pancreatitis and primary hyperparathyroidism – an infrequent association. *European Journal of Internal Medicine*. 2013; 24: e101-e111.
9. Haber RS, Kim CK, Inabnet WB: Ultrasonography for preoperative localization of enlarged parathyroid glands in primary hyperparathyroidism: comparison with (99 m) technetium sestamibiscintigraphy. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2002; 57: 241-9.
10. Kumar R: A case of chronic pancreatitis due to hyperparathyroidism. *Apollo Medicine*. 2010; 7: 54-57.
11. Shimonov M, Leilbou L, Shechter P, Judich A: Pancreatitis due to hypercalcemia in a young adult. *IMAJ*. 2012; 14: 65-68.
12. Jacob JJ, John M, Thomas N: Does hyperparathyroidism cause pancreatitis? A South Indian experience and a review of published work. *ANZ J Surg*. 2006; 76: 740-744.
13. Felderbauer P, Karakas E, Fendrich V et al: Multifactorial genesis of pancreatitis in primary hyperparathyroidism: evidence for “protective” (PRSS2) and “destructive” (CTRC) genetic factors. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*. 2011; 119: 26-29.
14. Felderbauer P, Karakas E, Fendrich V et al: Pancreatitis in primary hyperparathyroidism-related hypercalcaemia

- is not associated with mutations in the CASR gene. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*. 2007; 115: 527-529.
15. Tandon RK: Tropical pancreatitis. *J Gastroenterol*. 2007; 42: 141-147.
 16. Koppelberg T, Bartsch D, Printz H et al: Pancreatitis in primary hyperparathyroidism (PHPT) is a complication of advanced PHPT. *Dtsch Med Wochenschr*. 1994; 119: 719-724.
 17. Chandak GR, Idris MM, Reddy DN, Bhaskar S, Sriram PV, Singh L: Mutations in the pancreatic secretory trypsin inhibitor gene (PSTI/SPINK1) rather than the cationic trypsinogen gene (PRSS1) are significantly associated with tropical calcific pancreatitis. *J Med Genet*. 2002; 39: 347-51.
 18. Muddana V, Lamb J, Greer JB et al: Association between calcium sensing receptor gene polymorphisms and chronic pancreatitis in a US population: role of serine protease inhibitor kazal type 1 and alcohol. *World J Gastroenterol*. 2008; 14: 4486-4491.
 19. Shah AU, Sarwar A, Orabi AI et al: Protease activation during *in vivo* pancreatitis is dependent upon calcineurin activation. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2009; 5: 6967-6973.
 20. Racz GZ, Kittel A, Riccardi D et al: Extracellular calcium sensing receptor in human pancreatic cells. *Gut*. 2002; 51: 705-711.
 21. Felderbauer P, Klein W, Bulut K et al: Mutations in the calcium-sensing receptor: a new genetic risk factor for chronic pancreatitis? *Scand J Gastroenterol*. 2006; 41: 343-348.
 22. Abdullah M: Pancreatitis in primary hyperparathyroidism. Case report. *Med J Malaysia*. 2003; 58: 600-604.
 23. Balthazar E: Acute pancreatitis: assessment of severity with clinical and CT evaluation. *Radiology*. 2002; 223: 603-613.

Correspondencia:

Dra. Analleli Manguilar León

Centro Médico Nacional Siglo XXI

Av. Cuauhtémoc 330

Col. Doctores, 06720

Del. Cuauhtémoc, México, D.F.

Tel: (55) 5627-6900 ext 21553

E-mail: carminamed23@hotmail.com