

Manifestaciones clínicas inusuales del hiperparatiroidismo primario

Jaime Alonso Reséndiz-Colosia,^{a*} Sergio Arturo Rodríguez-Cuevas,^a María Elena Medrano-Ortiz de Zárate,^b Rutilio Flores-Díaz,^a José Francisco Gallegos-Hernández^a y Fernando Gómez-Acosta^a

Servicio de Tumores de Cabeza, Cuello y Piel^a y Servicio de Endocrinología,^b Hospital de Oncología, Centro Médico Nacional Siglo XXI, Instituto Mexicano del Seguro Social, México D.F., México

Recibido en versión modificada: 8 de junio de 2009

Aceptado: 12 de junio de 2009

RESUMEN

Introducción: Un creciente número de pacientes con hiperparatiroidismo primario son diagnosticados en la ausencia de síntomas, gracias a la determinación rutinaria de calcio sérico. Sin embargo, en algunos países las manifestaciones típicas continúan dominando la presentación del hiperparatiroidismo primario.

Métodos: Estudiamos retrospectivamente las manifestaciones clínicas y bioquímicas de 47 pacientes consecutivos con hiperparatiroidismo primario, tratados con paratiroidectomía entre octubre de 1993 y junio de 2005.

Resultados: La edad media fue de 51.3 años. Se incluyeron 40 mujeres (85%) y siete varones (15%). El 63% de los pacientes fue referido por la sospecha de neoplasia maligna. En 78% de los casos se identificaron lesiones radiológicas compatibles con osteítis fibrosa quística, resorción subperóstica, lesiones líticas múltiples, osteopenia y osteoporosis. La presencia de fractura en terreno patológico se observó en 19.1%. Quince pacientes (32%) tenían tumores pardos, con localización más frecuentemente en la mandíbula y la maxila.

Conclusiones: En esta serie, la osteítis fibrosa quística sintomática y la severa disminución de la densidad mineral ósea fueron las manifestaciones dominantes del hiperparatiroidismo primario. En su mayoría, los pacientes fueron referidos a una unidad oncológica para su tratamiento debido a la sospecha de alguna neoplasia maligna. Una adecuada evaluación clínica, bioquímica, radiológica e histológica es necesaria para establecer el posible diagnóstico de hiperparatiroidismo.

Palabras clave:

Hiperparatiroidismo primario, tumores pardos, osteítis fibrosa quística

SUMMARY

Background: A growing number of patients with primary hyperparathyroidism (PHPT) are diagnosed in the absence of symptoms following routine biochemical screening. However, in some countries, overt manifestations and osteitis fibrosa cystica (OFC) still dominate the clinical profile of PHPT patients.

Methods: We retrospectively studied clinical and biochemical manifestations of 47 consecutive patients with primary hyperparathyroidism who were treated with parathyroidectomy from October 1993 to June 2005.

Results: Mean age was of 51.3 years. Our sample included 40 women (85%) and 7 men (15%). Seventy eight percent of cases had radiological features of OFC, namely subperiosteal bone resorption, cortical cysts and osteopenia. Pathological fracture occurred in nine patients (19.1%). Fifteen (32%) patients had clinically evident bony deformities or brown tumors mostly located in the mandible and maxilla.

Conclusions: Our results indicate that symptomatic osteitis fibrosa cystica and severe decrease of bone mineral density were the primary manifestations of primary hyperparathyroidism. Most patients were referred to an oncology hospital for treatment due to a suspected malignant neoplasm. A comprehensive clinical evaluation with biochemical markers, imaging studies and histological results is needed to establish a possible diagnosis of primary hyperparathyroidism.

Key words:

Primary hyperparathyroidism, brown tumors, osteitis fibrosa cystica

Introducción

Se define al hiperparatiroidismo primario (HPTP) como un conjunto de desórdenes o alteraciones caracterizados por incremento en la secreción de parathormona, lo

cual condiciona un estado de hipercalcemia.¹ Con pocas excepciones, los pacientes con hipercalcemia, función renal normal y un elevado nivel sérico de parathormona tienen HPTP.² Esta enfermedad afecta 0.2 a 1.5% de la población. Cada año, en Estados Unidos de Norteamérica se presentan

*Correspondencia y solicitud de sobretiros: Jaime Alonso Reséndiz-Colosia. Servicio de Tumores de Cabeza, Cuello y Piel, Hospital de Oncología, Centro Médico Nacional Siglo XXI, Av. Cuauhtémoc 330, Col. Doctores, Del. Cuauhtémoc, 06725 México D.F., México. Tel.: (55) 5627 7900, extensión 22670. Fax: (55) 5575 3714. Correo electrónico: resendizjaime@aol.com

cerca de 100 mil casos nuevos.³ Su prevalencia se estima en tres casos por cada mil habitantes en la población general, y en las mujeres posmenopáusicas se incrementa a 21 casos por cada mil.⁴ Su incidencia se incrementa con la edad y afecta por lo menos a 2% de los individuos ancianos.³

Tradicionalmente, el HPTP ha sido asociado con nefrolitiasis en más de la mitad de los casos y con osteítis fibrosa quística en cerca de 25% de los pacientes. La presencia de quistes óseos, tumores pardos en los huesos largos, reabsorción subperióstica de las falanges distales y la desmineralización en "sal y pimienta" del cráneo eran fácilmente identificados por estudios de imagen.⁵ En países desarrollados, a mediados de la década de 1960, la detección rutinaria de niveles de calcio sérico produjo un espectacular cambio en el espectro clínico del HPTP.⁵ Actualmente, la litiasis renal está presente en menos de 20% de los pacientes y la osteítis fibrosa quística en <5% de los casos.^{5,6} En los países desarrollados, la presentación clínica del HPTP se ha transformado de una enfermedad terriblemente sintomática a un desorden asintomático.^{5,7}

Aun cuando un número creciente de pacientes con HPTP es diagnosticado en la ausencia de síntomas debido a la detección temprana de hipercalcemia, en México, como en otras partes del mundo, las manifestaciones clínicas clásicas del HPTP siguen observándose con cierta frecuencia.⁸⁻²⁵ La osteítis fibrosa quística, la afección ósea más grave del HPTP, se caracteriza por resorción subperióstica, lesiones líticas y aparición de tumores pardos; es por esto que en algunos casos, esta condición puede ser fácilmente confundida con una neoplasia maligna.²⁰⁻²⁵

En el presente estudio, la mayoría de los pacientes con diagnóstico final de HPTP canalizados al Hospital de Oncología del Centro Médico Nacional Siglo XXI fueron referidos con el diagnóstico clínico inicial de neoplasia maligna. El objetivo del presente estudio es describir los motivos de referencia, las manifestaciones clínicas, el abordaje diagnóstico y terapéutico, así como los resultados obtenidos en esta serie consecutiva de pacientes.

Material y métodos

Revisamos retrospectivamente los datos de 47 pacientes consecutivos con diagnóstico de HPTP tratados en el Departamento de Tumores de Cabeza, Cuello y Piel, Hospital de Oncología, Centro Médico Nacional Siglo XXI, de octubre de 1993 a junio de 2005. En cada paciente se determinó el diagnóstico por el cual fueron canalizados a la unidad, manifestaciones clínicas y bioquímicas iniciales, tratamiento y resultados. Debido a que la mayoría de los pacientes fueron canalizados por lesiones líticas múltiples en huesos largos o tumor en macizo facial, los sitios sospechosos fueron sometidos a biopsia como parte del protocolo para descartar la presencia de una neoplasia maligna. En todos los pacientes la evaluación incluyó la medición de calcio sérico total, fósforo sérico, fosfatasa alcalina total y paratohormona.

El probable diagnóstico de HPTP fue sugerido cuando se identificaron concentraciones elevadas de paratohormona y

calcio sérico. La evaluación radiológica incluyó ambas manos, cráneo, columna, pelvis y cualquier sitio sospechoso o conocido de fractura o tumor óseo. Se realizaron placas simples de abdomen para descartar nefrocalcinosis o litiasis ureteral. La gammagrafía ósea y la densitometría ósea solo se efectuaron en forma esporádica. En todos los casos, los estudios de localización glandular incluyeron gammagrafía de paratiroides, los primeros seis fueron estudiados con ^{99m}Tc tecnecio-talio²⁰¹ y en los restantes se utilizó sestamibi ^{99m}Tc (^{99m}Tc tecnecio isobutil-isonitrilo), 31 pacientes (66%) fueron evaluados con ultrasonido de cuello y solo en cinco (10.6%) se utilizó tomografía computarizada de cuello. Los pacientes con hipercalcemia severa fueron tratados preoperatoriamente con hiperhidratación intravenosa y diurético, con la finalidad de reducir los niveles de calcio sérico.

Todos los pacientes fueron tratados quirúrgicamente bajo anestesia general, 37 pacientes (78.7%) fueron sometidos a exploración bilateral de cuello con la identificación de por lo menos cuatro glándulas paratiroides y remoción de las glándulas crecidas; 10 pacientes (21.3%) fueron tratados con cirugía de mínima invasión con paratiroidectomía radioguiada. Las glándulas resecaadas fueron evaluadas microscópicamente usando criterios histológicos convencionales. El calcio y fósforo séricos fueron estimados diariamente después de la cirugía. Los pacientes con datos clínicos y bioquímicos de hipocalcemia fueron manejados con infusión intravenosa de gluconato de calcio más carbonato de calcio y calcitriol por vía oral. Todos los pacientes con enfermedad ósea severa recibieron complemento de calcio y vitamina D por varios meses.

Durante el seguimiento, las evaluaciones clínica y bioquímica fueron realizadas en cada visita, mientras que la evaluación radiológica cada seis meses. Una paciente presentó hipercalcemia recurrente, por lo que fue valorada con estudios de medicina nuclear con sestamibi ^{99m}Tc, ultrasonido de cuello y fue reintervenida quirúrgicamente.

El análisis estadístico fue de tipo descriptivo simple, mediante determinación de porcentajes y medidas de tendencia central.

Resultados

Se incluyeron 47 pacientes, 40 de los cuales (85%) fueron mujeres y siete (15%) varones. La relación hombre:mujer fue de 1:5.7. La media de edad fue de 51.3 años, con intervalo de 27 a 77 años.

Solo 10 pacientes (21%) fueron canalizados con diagnóstico clínico de HPTP. Los demás (37 casos, 79%) fueron enviados por la sospecha clínica de neoplasia maligna. De este último grupo, ocho (17%) fueron enviados con diferentes neoplasias no paratiroides, identificando hipercalcemia en estudios de laboratorio, lo que motivo iniciar un protocolo de estudio hasta confirmar HPTP. Por otro lado, 29 pacientes (63%) fueron enviados por lesiones líticas múltiples en huesos largos o tumor en la región maxilofacial (Cuadro I).

Específicamente 14 pacientes (29.7%) fueron enviados por lesiones líticas múltiples en huesos largos. Cinco (10.7%) fueron canalizados con diagnóstico probable de mieloma



Figura 1. Fractura de fémur en paciente con hiperparatiroidismo primario avanzado.

múltiple, los nueve restantes (19%) se caracterizaron por una o más fracturas en terreno patológico (Figura 1). Para este grupo de pacientes se incluyeron diversos diagnósticos de envío como metástasis óseas de primario no determinado, osteosarcoma o tumor de células gigantes multicéntrico. Los 15 pacientes restantes (32%) fueron referidos por tumor en la región maxilofacial (Figuras 2 y 3), la mayoría (10 casos, 21.3%) se localizó en la encía inferior y cinco (10.7%) en la maxila. Los diversos diagnósticos de envío incluyeron cáncer de encía, cáncer de antro maxilar, sarcoma de antro maxilar y tumor o granuloma de células gigantes.

Las áreas óseas afectadas por lesiones líticas o tumor fueron sometidas a biopsia con legrado óseo o biopsia

Cuadro I. Motivos de referencia en pacientes con hiperparatiroidismo primario

| Diagnóstico de referencia | Núm. pacientes | % |
|---|----------------|-------|
| Tumor en macizo facial | | |
| Tumor mandibular | 10 | 21.3 |
| Tumor maxilar | 5 | 10.7 |
| Tumor o lesiones líticas en huesos largos | | |
| Mieloma múltiple | 5 | 10.7 |
| Lesiones líticas y fractura | 9 | 19.0 |
| Neoplasias no paratiroides | | |
| Tumor tiroideo | 5 | 10.7 |
| Tumor mediastinal | 1 | 2.1 |
| Tumor renal | 1 | 2.1 |
| Tumor ovario | 1 | 2.1 |
| Hiperparatiroidismo primario | 10 | 21.3 |
| Total | 47 | 100.0 |



Figura 2. Tumor pardo en la rama horizontal de la mandíbula.

incisional, dependiendo de las características físicas de la lesión. El informe histológico confirmó tumor de células gigantes en todos los huesos largos; en el macizo facial incluyó términos como épulis, granuloma reparador de células gigantes y lesión o tumor de células gigantes.

Las manifestaciones clínicas están descritas en el cuadro II. Las alteraciones óseas fueron las manifestaciones más comunes. El tiempo de evolución del dolor óseo tuvo un rango de dos a 36 meses, con media de 11 meses. En 22 pacientes (46.8%) fue clínicamente evidente tumor pardo en sitios como mandíbula, maxilar, clavícula o falanges. La encía inferior fue el sitio más frecuentemente afectado. El tiempo de evolución de estos tumores tuvo un intervalo de uno a 36 meses, con media de 11.3 meses. Nueve pacientes (19.1%) tuvieron fractura; las localizaciones más comunes fueron fémur, pelvis, radio y cúbito. Treinta y seis pacientes (76.5%) presentaron astenia o fatiga. Fue detectada litiasis renal o ureteral en



Figura 3. Tumores pardos bilaterales en la región maxilar en paciente con hiperparatiroidismo primario.

Cuadro II. Manifestaciones clínicas en pacientes con hiperparatiroidismo primario

| Síntoma o manifestación clínica | Núm. pacientes ^a | % |
|--|-----------------------------|------|
| Osteopenia u osteoporosis ^b | 37 | 78.2 |
| Astenia o fatiga | 36 | 76.5 |
| Dolor óseo | 35 | 74.4 |
| Osteítis fibrosa quística | 29 | 53.2 |
| Nefrolitiasis | 17 | 36.1 |
| Anemia | 15 | 31.9 |
| Fractura | 9 | 19.1 |
| Enfermedad ácido péptica | 9 | 19.1 |
| Pancreatitis | 1 | 2.1 |

^aLa mayoría de los pacientes presentó más de una manifestación clínica.

^bEvaluación subjetiva con serie ósea metabólica.

17 pacientes (36%); el tiempo de presentación tuvo un intervalo de 1 a 228 meses, con mediana de 70 meses.

Los resultados de los estudios de laboratorio iniciales se muestran en el cuadro III. Se demostró anemia en 15 pacientes (32%) y 21 (44.6%) presentaron niveles de calcio sérico ≥ 13 mg/dL. En esta serie de casos, se trataron siete (14.9%) con HPTP normocalcémico; los valores de los estudios de laboratorio de este grupo se detallan en el cuadro IV. Las determinaciones séricas de 1,25-dihidroxitamina D y de 25-hidroxitamina D no son realizadas rutinariamente en nuestra unidad, pero es probable que la deficiencia de vitamina D coexistente en este grupo de pacientes pudiera explicar las cifras normales de calcio sérico total y de calcio corregido. Cerca de la mitad (49%) tuvo hipofosfatemia (< 2.3 mg/dL).

La evaluación radiológica con serie ósea metabólica demostró osteopenia generalizada en 37 pacientes (78.7%), y en la mayoría se observó la característica pérdida de hueso cortical y resorción subperiosteal en cráneo ("lesiones en sal y pimienta") (Figura 4).

El reporte histopatológicos del tumor primario confirmó adenoma único en 41 pacientes (87.3%), carcinoma en cuatro (8.5%) e hiperplasia de paratiroides en dos (4.2%), uno asociado a síndrome de neoplasia endocrina múltiple. El tamaño promedio del tumor glandular fue de 2.7 cm, con

Cuadro III. Resultados iniciales de laboratorio clínico en pacientes con hiperparatiroidismo primario

| Estudio clínico | Valores iniciales | | Valores de referencia |
|-----------------------------|-------------------|---------|-----------------------|
| | (intervalo) | (media) | |
| Calcio sérico total (mg/dL) | 9-16.9 | 12.8 | 8.4-10.2 |
| Fósforo sérico (mg/dL) | 1.5-4.3 | 2.7 | 2.7-4.5 |
| Fosfatasa alcalina (UI/L) | 73-2,990 | 494.6 | 45-128 |
| Paratohormona (pg/mL) | 65-2,000 | 666.9 | 7-53 |
| Urea sérica (mg/dL) | 12-133 | 49.5 | 17-56 |
| Creatinina sérica (mg/dL) | 0.7-4.6 | 1.4 | 0.8-1.4 |

intervalo de 1.3 a 6 cm; 20 pacientes (42.5%) tuvieron tumores ≥ 3 cm de diámetro. Desafortunadamente, el peso de la glándula fue registrado en forma ocasional.

Cuarenta pacientes (85.2%) presentaron normocalcemia a las 24 horas del posoperatorio. La determinación de calcio sérico a las 24 horas de la cirugía tuvo un rango de 7.1 a 11.3 mg/dL, con media de 9.1 mg/dL. A las 24 horas posteriores a la cirugía, siete pacientes (14.9%) presentaron calcio sérico persistentemente elevado, aunque éste se normalizó entre 48 a 72 horas posteriores a la intervención. A los 30 días de la cirugía, ningún paciente presentaba hipercalcemia persistente.

Las manifestaciones clínicas de hipocalcemia se registraron en 16 pacientes (34%), corroborándose en todos niveles bajos de calcio sérico debido a "síndrome de hueso hambriento". Los 16 tenían tumores pardos o lesiones líticas en huesos largos. Fue necesario utilizar gluconato de calcio intravenoso, carbonato de calcio y calcitriol por vía oral, hasta la remisión de los datos clínicos. Treinta días después de la cirugía, 10 pacientes (21.2%) persistían con calcio sérico menor a 8 mg/dL, aunque solo dos desarrollaron hipocalcemia permanente. Para los 47 casos, la estancia intrahospitalaria media fue de 10 días, con rango de dos a 29 días.

Después de la cirugía, el seguimiento radiológico demostró la recuperación de la resorción subperiosteal y de la osteopenia. Los sitios de fractura, quistes e imágenes líticas óseas presentaron una hiperdensidad persistente. Después

Cuadro IV. Resultados de laboratorio en pacientes con hiperparatiroidismo normocalcémico

| Paciente | Calcio sérico | Calcio corregido | Fósforo sérico | Urea sérica | Creatinina sérica | Albúmina | Hemoglobina | Fosfatasa alcalina | Paratohormona |
|------------------|----------------|------------------|----------------|-------------|-------------------|------------|--------------|--------------------|---------------|
| 1 | 10.1 | 10.02 | 2.6 | 19 | 0.8 | 4.1 | 9.6 | 123 | 750 |
| 2 | 10.2 | 10.04 | 2.8 | 32 | 1.4 | 4.2 | 14.6 | 112 | 985 |
| 3 | 10.0 | 10.24 | 4.3 | 96 | 4.6 | 3.7 | 8.2 | 470 | 373 |
| 4 | 9.0 | 8.92 | 3.4 | 36 | 1.0 | 4.1 | 12.5 | 205 | 65 |
| 5 | 10.2 | 9.88 | 3.4 | 41 | 2.0 | 4.4 | 14.0 | 105 | 271 |
| 6 | 9.3 | 9.30 | 3.1 | 33 | 0.7 | 4.0 | 15.6 | 343 | 71 |
| 7 | 10.0 | 9.84 | 3.5 | 29 | 0.8 | 4.2 | 13.0 | 78 | 100 |
| Valores normales | 8.4-10.2 mg/dL | 8.4-10.2 mg/dL | 2.7-4.5 mg/dL | 17-56 mg/dL | 0.8-1.4 mg/dL | 3.9-5 g/dL | 11.7-18 g/dL | 35-110 UI/L | 7-53 pg/mL |



Figura 4. Paciente con hiperparatiroidismo primario; puede observarse la característica pérdida de hueso cortical y la resorción subperiosteal conocida como "lesiones en sal y pimienta".

de 12 meses, la mayoría de los tumores pardos remitieron espontáneamente.

En 15 pacientes (32%) se identificó neoplasias tiroideas sincrónicas, nueve (19.1%) tuvieron tumores benignos, cuatro (8.5%) presentaron carcinoma papilar y dos (4.2%) estuvieron asociados a neoplasia endocrina múltiple con carcinoma medular. Los dos pacientes (4.2%) con hipoparatiroidismo permanente estuvieron asociados a tiroidectomía total y disección ganglionar por carcinoma de tiroides (un paciente asociado a carcinoma papilar y otro a carcinoma medular de tiroides).

Dos pacientes (4.2%) presentaron lesión transitoria del nervio laríngeo recurrente con remisión completa en ambos; dos (4.2%), lesión permanente; uno (2.1%), hematoma posoperatorio. No se registraron muertes operatorias.

Los pacientes fueron seguidos con una duración media de 35.2 (intervalo de seis a 144) meses. Solo una paciente (2.1%) presentó hipercalcemia recurrente. Después de la resección quirúrgica, donde se confirmó carcinoma de paratiroides, tuvo normocalcemia inmediata y dos años después, elevación progresiva del calcio sérico llegando a cifras hasta de 18.5 mg/dL. Los valores de paratohormona también se incrementaron. Fue reintervenida quirúrgicamente en dos ocasiones, sin identificar enfermedad aparente. A los cinco años del manejo inicial se confirmó metástasis pulmonares. A pesar del uso de bifosfonatos, la paciente falleció debido a la grave hipercalcemia persistente.

Discusión

El HPTP afecta el metabolismo del calcio debido a la elevación de la hormona elaborada por las glándulas paratiroides. El diagnóstico se basa en la elevada concentración de calcio sérico total y de paratohormona.²⁶

La presentación clásica incluye litiasis renal, pérdida del tejido óseo y manifestaciones gastrointestinales. Afortunadamente, la determinación de calcio sérico durante los exámenes médicos rutinarios ha cambiado el espectro clínico hasta incluir pacientes con síntomas poco objetivos, los cuales son referidos como "asintomáticos". Sin embargo, si bien es cierto que en éstos no se incluyen las manifestaciones típicas de la enfermedad, es evidente que pueden tener un sinnúmero de manifestaciones subjetivas. Entre estos síntomas se puede presentar letargo, somnolencia, neuroastenia, irritabilidad, alucinaciones, desorientación, confusión, alteraciones cognitivas (memoria), baja energía o fatiga, debilidad, dolor óseo, alteraciones del sueño, disminución de la habilidad para completar la tarea diaria en el hogar o el trabajo, alteraciones en interacción social y síntomas psiquiátricos que van desde depresión, ansiedad hasta psicosis.²⁶⁻²⁹ Además, se ha sugerido que el HPTP está asociado con incremento en la incidencia de hipertensión, resistencia a la insulina, dislipidemias, enfermedades cardiovasculares y malignidad.⁴

Es evidente que el HPTP tiene un amplio espectro clínico y un prolongado tiempo de evolución. Aunque la mayoría de los pacientes en esta serie tenía varios síntomas subjetivos, un alto porcentaje presentó manifestaciones severas de la enfermedad, como la osteítis fibrosa quística, la cual se caracteriza por quistes óseos, osteoporosis y tumores pardos, como resultado de la excesiva resorción ósea mediada por osteoclastos.¹⁶ Estos cambios óseos están más frecuentemente manifestados por la desmineralización ósea y el dolor óseo, aunque las fracturas y las deformidades esqueléticas no son complicaciones infrecuentes.¹⁶⁻¹⁹ De hecho, en esta serie, la osteítis fibrosa quística fue confundida clínicamente con diferentes neoplasias malignas, siendo de esta manera el motivo principal de envío para su atención médica a una unidad oncológica.

Debido a que las lesiones osteolíticas múltiples de la osteítis fibrosa quística pueden ser radiológicamente indistinguibles de otras enfermedades con lesiones óseas múltiples,^{22,23} y que los tumores pardos, en especial los localizados en el macizo facial, pueden simular diversas lesiones tumorales,^{17,21,30-34} el diagnóstico preciso implica un reto. En nuestra experiencia, el estudio histopatológico de las lesiones líticas o tumorales permitió establecer una ruta diagnóstica. En esta serie, el examen histológico de las diversas lesiones óseas describió la presencia de tumor, granuloma o lesión de células gigantes, descartando el posible diagnóstico de malignidad.

Cuando un paciente presenta lesión neoplásica en el área de macizo facial, principalmente en la región mandibular, histológicamente compatible con una lesión de células gigantes, se requiere iniciar un protocolo para establecer un diagnóstico preciso, dado que diversas entidades se caracterizan por lesiones con células gigantes, entre ellas la displasia fibrosa, querubismo, quiste óseo aneurismático y, por supuesto, el tumor pardo del hiperparatiroidismo. El diagnóstico de HPTP debe basarse en la detección de hipercalcemia, hipofosfatemia y niveles elevados de paratohormona.³⁰⁻³⁵

Los pacientes con lesiones óseas líticas múltiples en huesos largos por osteítis fibrosa quística representaron un

complejo diagnóstico. En estos pacientes es necesario descartar otras enfermedades con afección esquelética multifocal como mieloma múltiple, enfermedad de Paget, linfoma, adamantinoma, angiosarcoma, displasia fibrosa, fibrosarcoma, encondroma, metástasis de un tumor primario desconocido, granuloma eosinófilo e incluso infección multifocal.^{36,37}

Si bien la mayoría de los estudios radiológicos y bioquímicos pueden aportar información importante para establecer un diagnóstico presuntivo inicial, el estudio histopatológico es de gran ayuda en los pacientes en quienes exista duda diagnóstica. En los casos en los cuales el reporte histológico de las lesiones óseas confirme células gigantes, es necesario descartar HPTP y tumor óseo benigno de células gigantes, que representa 5% de los tumores óseos primarios, se origina en la epimetáfisis y es más frecuente en fémur distal, tibia proximal y radio distal; el síntoma de presentación más común es el dolor.³⁸ Histológicamente es indistinguible de la lesión de células gigantes del HPTP.³⁷ El involucro multifocal puede sugerir HPTP, principalmente por que el tumor óseo de células gigantes multicéntrico es muy poco frecuente, tan solo se han descrito 43 casos.^{36,37} En este grupo de pacientes, el diagnóstico de HPTP es confirmado por niveles anormalmente elevados de paratohormona y calcio sérico.

Después de una paratiroidectomía exitosa, la mayoría de las manifestaciones del HPTP, incluyendo la enfermedad ósea, rápidamente revierte.¹⁹ Por lo general existe recuperación temprana y sostenida de la densidad mineral ósea, superior en los sitios de hueso esponjoso que en los de hueso cortical.³⁸ Las mayores ganancias ocurren en el primer año después de la cirugía. Los estudios de densitometría ósea demuestran espectacular remineralización del esqueleto, incluso desde la primera semana.¹⁹ Pacientes con enfermedad ósea severa pueden tener un incremento anual de la densidad ósea hasta de 100% en columna lumbar, pero solo 12% en radio distal.¹⁹

En nuestros pacientes, la evaluación radiológica mostró intensa remineralización del esqueleto. Las fracturas sanaron, pero tanto las fracturas como los sitios de lesiones líticas conservan una persistente hiperdensidad.

Es importante resaltar que muchos de los pacientes con HPTP avanzado no recuperan la densidad ósea normal incluso después de varios años.¹⁹ La ganancia sostenida en la densitometría ósea por más de cuatro años indica que el proceso de remodelación y reparación ósea es en algunos pacientes un proceso lento. Algunos informes han señalado que la fosfatasa alcalina, el marcador bioquímico del recambio óseo, rápidamente se incrementa después de la paratiroidectomía y se normaliza después de seis a nueve meses.¹⁹ En nuestra serie, la determinación de fosfatasa alcalina total a los 12 meses posteriores a la cirugía seguía teniendo valores superiores al normal: un valor medio de 210 U/L, con un intervalo de 84 a 240 U/L, lo que confirma que la recuperación ósea en estos pacientes es un proceso lento.

Mishra y Agarwal^{17,19} informaron la presencia de tumor pardo en 27 pacientes con HPTP; la tibia y el pubis fueron los sitios más afectados. Seis meses después de la paratiroidectomía, los tumores pardos involucionaron parcialmente en seis de los 27 casos. Debido a que los defectos en el contorno óseo y los tumores óseos persistieron, recomendaron efectuar osteotomías para su corrección. En nuestra serie, la mayoría de los tumores pardos se presentó en la región ósea facial, siendo la mandíbula el sitio más frecuente. De manera espontánea, la mayoría de estos tumores involucionó después de 12 meses de la resección del tumor de paratiroides. Solo un paciente ameritó remodelación ósea. Por este motivo, solo sugerimos osteotomía en los pacientes en los cuales el tumor pardo no logre involucionar por completo.

Cuadro V. Manifestaciones clínicas en pacientes con hiperparatiroidismo en México

| Síntoma o condición | HE CMN SXXI (%) | CMNR (%) | HO CMN SXXI (%) |
|-------------------------------|-----------------|----------|-----------------|
| Litiasis renal | 65.6 | 80 | 36.6 |
| Hipertensión | 31.3 | 26 | NR |
| Fatiga, debilidad | 28.3 | 31 | 76.5 |
| Osteoporosis | 25.3 | 87 | 78.7 |
| Gastritis | 25.3 | 40 | 19.1 |
| Úlcera péptica | 7.4 | NR | NR |
| Osteítis fibrosa quística | 5.9 | NR | 53.2 |
| Pancreatitis | 2.9 | NR | 2.1 |
| Gota | 2.9 | NR | NR |
| Dolor óseo | NR | NR | 74.4 |
| Fractura | NR | NR | 19.1 |
| Anemia | NR | 19 | 31.9 |
| Trastornos neuropsiquiátricos | NR | 68 | 12.7 |

HE = Hospital de Especialidades, CMN SXXI = Centro Médico Nacional Siglo XXI, CMNR = Centro Médico Nacional La Raza; HO = Hospital de Oncología, NR = no reportado.

Agarwal¹⁹ ha coincidido en afirmar que existe una relativa alta proporción de carcinoma de paratiroides en pacientes con HPTP severo. Informó cuatro casos de carcinoma de paratiroides en 51 pacientes con HPTP. En nuestra serie, cuatro casos (8.5%) fueron diagnosticados como carcinomas. Todos con calcio sérico mayor a 15 mg/dL y cifras de paratohormona mayores a 1000 pg/mL al momento del diagnóstico inicial. En esta serie, la alta frecuencia de pacientes con cáncer de paratiroides probablemente sea solo debido a un sesgo al tratarse de una población seleccionada.

El HPTP es una enfermedad relativamente frecuente. En Estados Unidos de Norteamérica, 1.5% de la población con 65 años o más, que representa más de 3.9 millones de personas, tiene HPTP.²⁷ Sin embargo, cuando valoramos los informes en México podemos darnos cuenta del bajo número de pacientes diagnosticados con esta enfermedad. En el Centro Médico Nacional La Raza, del Instituto Mexicano del Seguro Social, en 15 años se trataron 290 pacientes y en el Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional Siglo XXI, 67 en cinco años.^{13,14} La mayoría de los pacientes continúa con manifestaciones clásicas de la enfermedad (Cuadro V). En nuestro país es probable que exista un

importante número de pacientes "asintomáticos" no adecuadamente diagnosticados por la falta de determinación rutinaria de calcio sérico.

Es importante puntualizar que la población estudiada no es representativa de la población general de pacientes con HPTP. Es claro que existió un sesgo de selección, lo que explicaría la alta frecuencia de las manifestaciones calificadas como inusuales. El elevado índice de error en el diagnóstico presuntivo inicial puede explicarse debido a las características clínicas de las manifestaciones de la enfermedad. Algunas lesiones óseas del HPTP avanzado pueden ser clínicamente indistinguibles de algunas neoplasias malignas. Las figuras 1 a 3 demuestran la complejidad del diagnóstico inicial.

En esta serie de pacientes, la osteítis fibrosa quística sintomática y la severa disminución de la densidad mineral ósea fueron las manifestaciones dominantes del HPTP. Generalmente los casos que llegan a unidades oncológicas presentan con más frecuencia sintomatología más variada que los derivados de clínicas de litiasis. Las imágenes radiológicas y la presencia histológica de células gigantes pueden ser indistinguibles a las observadas en otras entidades patológicas. Para establecer el diagnóstico de HPTP es necesaria una adecuada evaluación clínica, bioquímica, radiológica e histológica. Después de la paratiroidectomía, los pacientes con HPTP tienen una marcada y sostenida recuperación de la osteítis fibrosa quística, aunque en algunas ocasiones esta recuperación solo puede lograrse después de varios años.

Referencias

- Murphy C, Norman J. The 20% rule: a simple, instantaneous radioactivity measurement defines cure and allows elimination of frozen sections and hormone assays during parathyroidectomy. *Surgery* 1999;126:1023-1029.
- Irvin G, Carneiro D. Management changes in primary hyperparathyroidism. *JAMA* 2000;8:934-936.
- Pruhs ZM, Starling JR, Mack E, Chen H. Changing trends for surgery in elderly patients with hyperparathyroidism at a single institution. *J Surg Res* 2005;127:59-62.
- Bolland MJ, Grey AB, Gamble GD, Reid IR. Association between primary hyperparathyroidism and increased body weight: a meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90:1525-1530.
- Silverberg SJ, Bilezikian JP, Bone HG, Talpos GB, Horwitz MJ, Stewart AF. Therapeutic controversy in primary hyperparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 1999;84:2275-2285.
- Walgenbach S, Hommel G, Junginger T. Outcome after surgery for primary hyperparathyroidism: ten-year prospective follow-up study. *World J Surg* 2000;24:564-570.
- Heath H, Hodgson SF, Kennedy MA. Primary hyperparathyroidism: incidence, morbidity, and potential economic impact in a community. *N Engl J Med* 1980;302:189-193.
- Soreide JA, van Heerden JA, Grant CS, Lo CY. Characteristics of patients surgically treated for primary hyperparathyroidism with and without renal disease. *Surgery* 1996;120:1033-1037.
- Sywak MS, Knowlton ST, Pasiaka 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;132:1013-1020.
- Hasse C, Sitter H, Bachmann Z, Zielke A, Koller M, Nies C. How asymptomatic is asymptomatic primary hyperparathyroidism? *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2000;108:265-274.
- Pasiaka JL, Parsons LL, Demeure MJ, Wilson S, Malycha P, Jones J. A patients-based surgical outcome tool demonstrating improvement of symptoms following parathyroidectomy in patients with primary hyperparathyroidism. *World J Surg* 2002;26:942-949.
- Chan AK, Duh Q, Katz MH, Siperstein AE, Clark OH. Clinical manifestations of primary hyperparathyroidism before and after parathyroidectomy. *Ann Surg* 1995;222:1-12.
- Mendoza V, Zamudio JF, Peña JF, Marín A, Martínez E, Mercado M. Hiperparatiroidismo primario, reporte de 67 casos. Experiencia de los últimos cinco años en el Hospital de Especialidades, Centro Médico Nacional Siglo XXI. *Cir Ciruj* 2003;71:363-368.
- Delgadillo GH, Fenig J, González F, Velásquez JA, Serrano I, Bevia F. Experiencia de 15 años en el tratamiento quirúrgico del hiperparatiroidismo. *Cir Gen* 2005;27:149-151.
- Pino V, Yáñez TK, Ruiz GT, García MM, Pardo G, Blasco A. Evolución clínica en los pacientes intervenidos por hiperparatiroidismo primario. Nuestros resultados y revisión de la literatura. *Acta Otorrinolaringol Esp* 2003;54:584-588.
- Raeburn CD, Cothren C, McIntyre RC. End-stage manifestations of severe hyperparathyroidism. *Surgery* 2002;131:896-898.
- Mishra SK, Agarwal G, Kar DK, Gupta SK, Mithal A, Rasted J. Unique clinical characteristics of primary hyperparathyroidism in India. *Br J Surg* 2001;88:708-714.
- Onur M, Seymen H, Kadioglu A. Intense skeletal lesions in a patient with primary hyperparathyroidism disease. *Clin Nucl Med* 2001;26:727-728.
- Agarwal G, Mishra S, Kar D, Singh AK, Arya V, Gupta S, et al. Recovery pattern of patients with osteitis fibrosa cystica in primary hyperparathyroidism after successful parathyroidectomy. *Surgery* 2002;132:1075-1085.
- Pai M, Park CH, Kim BS, Chung YS, Park A, Hee B. Multiple brown tumors in parathyroid carcinoma mimicking metastatic bone disease. *Clin Nucl Med* 1997;22:691-694.
- Yamazaki H, Ota Y, Auki T, Katakida K. Brown tumor of the maxilla and mandible: Progressive mandibular brown tumor after removal of parathyroid adenoma. *J Oral Maxillofac Surg* 2003;61:719-722.
- Rubin MR, Livolsi VA, Bandeira F, Caldas G, Bilezikian JP. Tc^{99m}-sestamibi uptake in osteitis fibrosa cystica simulating metastatic bone disease. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:5138-5141.
- Kar DK, Gupta SK, Agarwal A, Mishra SK. Brown tumor of the palate and mandible in association with primary hyperparathyroidism. *J Oral Maxillofac Surg* 2001;59:1352-1354.
- Morgan G, Ganapathi M, Afzal S, Grant AJ. Pathological fracture in primary hyperparathyroidism. A case report highlighting diagnostic difficulties. *Int J Care Injured* 2002;33:288-291.
- Caglar M, Naldoken S. Multiple brown tumors simulating bone metastases. A case of parathyroid adenoma coexisting with papillary carcinoma of the thyroid. *Clin Nucl Med* 2000;25:772-774.
- Coker LH, Rorie K, Cantley L, Kirksnd K, Stump D, Burnank N. Primary hyperparathyroidism, cognition and health-related quality of life. *Ann Surg* 2005;242:642-650.
- Heath H III, Hodgson SF, Kennedy MA. Primary hyperparathyroidism: incidence, morbidity, and potential economic impact in a community. *N Engl J Med* 1980;302:189.
- Chen H, Parkerson S, Udelsman R. Parathyroidectomy in the elderly: Do the benefits outweigh the risks? *World J Surg* 1998;22:531-536.
- Khosla S, Melton LJ III, Wermers RA, Crowson SC, O'Fallon, Riggs B. Primary hyperparathyroidism and the risk of fracture: A population-based study. *J Bone Miner Res* 1999;14:1700-1707.
- Eisenbud L, Stern M, Rothberg M, Sachs SA. Central giant cell granuloma of the jaws: Experiences in the management of thirty-seven cases. *J Oral Maxillofac Surg* 1988;36:375-384.
- Whitaker SB, Waldron CA. Central giant cell lesions of the jaws. A clinical, radiologic, and histopathologic study. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1993;75:199-208.
- Carlos R, Sedano HO. Intralesional corticosteroids as an alternative treatment for central giant cell granuloma. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 2002;93:161-166.
- Crestanello JP, Fernández C, Robano A. Corticoides intralesionales en lesiones de células gigantes. *Rev Esp Oral y Maxilofac* 2004;25:351-360.
- Lietman SA, Levine MA. Resolution of giant cell granuloma after treatment with calcitonin. *Oral Oncology EXTRA* 2005;41:125-127.
- Edwards PC, Fox J, Fantasia JE, Goldberg J, Kelsch RD. Bilateral central giant granuloma of the mandible in an 8-years-old girl with Noonan syndrome (Noonan-like/multiple giant cell lesion syndrome). *Pathol Oral Radiol Endod* 2005;99:334-340.
- Taylor KF, Yingsakmongkol W, Conard KA, Stanton RP. Multicentric giant cell tumor of bone: a case report and review of the literature. *Clin Orthop* 2003;410:267-273.
- Cummins CA, Scarborough MT, Enneking WF. Multicentric giant cell tumor of bone. *Clin Orthop* 1996;322:245-252.
- Mendenhall WM, Zlorecki RA, Scarborough MT, Gibbs CP, Mendenhall NP. Giant cell tumor of bone. *Am J Clin Oncol* 2006;29:96-99.