

CUADRO CLINICO Y TRATAMIENTO DEL HIPERPARATIROIDISMO AGUDO

PRESENTACION DE UN CASO*

DR. FRANCISCO GÓMEZ MONT**
DR. MANUEL QUIJANO**
DR. F. GARCÍA TORRES**
DR. CARLOS RAMÍREZ**
Q.F.B. MELBA ARRIAGA**

LA HIPERCALCEMIA es una complicación frecuente en pacientes tratados con vitamina D o con padecimientos metabólicos del hueso secundarios a mieloma múltiple, a hiperparatiroidismo primario o secundario, a tumores malignos y a sarcoidosis.¹ La elevación de las cifras de calcio en sangre produce un cuadro clínico complejo, a menudo ignorado y que lleva al enfermo a confusión mental, debilidad muscular y muerte. En algunos casos de intoxicación con vitamina D y en los pacientes con hiperparatiroidismo primitivo, al ascenso de los valores del calcio a cifras de 17 miligramos en cien mililitros de sangre es capaz de producir este cuadro agudo y se le ha temido por su carácter irreversible y mortal de necesidad. El diagnóstico oportuno permite no sólo contrarrestar los efectos nocivos de la hipercalcemia, sino que además orienta al descubrimiento de la enfermedad subyacente.

La poca frecuencia en nuestra literatura de comunicaciones sobre hiperparatiroidismo en general,² así como el hecho cada vez más frecuente de la descripción en la literatura mundial de tumores con secreción hormonal,^{3, 4, 5} nos ha convencido de la utilidad que tiene el presentar un caso estudiado por nosotros, y que correspondió al de un sujeto de 35 años de edad, sin antecedentes importantes que desarrolló en febrero de 1964 un cuadro doloroso de tipo "Cólico renal". En el curso de 25 días, por persistir el dolor, fue internado en el

* Trabajo de Sección (Endocrinología), presentado en la sesión del 26 de mayo de 1965.

** Del Hospital General del Centro Médico Nacional, I.M.S.S.

Hospital General, encontrándose un cálculo en pelvícula renal derecha que obligó a su extirpación.

Como es rutina en el manejo de estos enfermos se hicieron determinaciones repetidas, encontrándose los siguientes resultados:

<i>Mes</i>	<i>Calcio sérico Mgs. 100 ml.</i>	<i>Fósforo sérico Mgs. 100 ml.</i>	<i>Fosfatasa alcalina U/100 ml.</i>
Marzo	10.2	4	10
Abril	11.5	3.3	—
Mayo	10.7	3.8	—
Junio	14.2	3.8	10

La reabsorción tubular de fósforo fue de 69.5% (normal de 80 a 99%).

Los estudios radiológicos no mostraron anomalías que indicaran reabsorción de hueso y la excreción de calcio en orina, en dieta de 150 miligramos diarios, fue de 786 miligramos en 24 horas.

TRATAMIENTO DE HIPERCALCEMIA CON E.D.T.A. Y ACTINOMYCIN

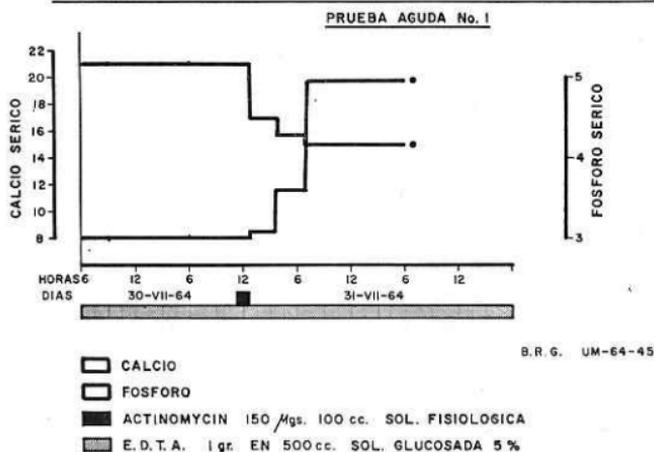


FIGURA 1

Confirmado el diagnóstico de hiperparatiroidismo y sin encontrar manifestaciones de úlcera duodenal o de adenomas de tejido endocrino, como parte de una rutina establecida para identificar en estos casos un síndrome poliadenomatoso, se procedió a internarlo en forma selectiva en el hospital.

El ingreso del paciente en el mes de julio fue seguido de la aparición de un cuadro abdominal agudo caracterizado por dolor difuso, vómito, hipotensión arterial, ictericia, aumento de la amilasa sanguínea a cifras de 268 unidades y

tumoración palpable en el hipocondrio derecho, sospechándose hidrocolecisto. Se hizo diagnóstico de pancreatitis aguda secundaria al hiperparatiroidismo.

El cuadro clínico abdominal cedió al tratamiento habitual, pero se agravó el estado general, hubo persistencia de los vómitos y de la diuresis, se acentuó la astenia muscular y hubo pérdida de la conciencia, datos que hicieron sospechar en un cuadro de hipercalcemia, lo cual fue comprobado con el hallazgo de cifras de 19 a 21 miligramos de calcio, en cien mililitros de suero. Se planeó como urgente la extirpación de paratiroides y para mejorar el cuadro de grave intoxicación se administró, sin éxito, citrato de sodio y la sal sódica del ácido etilendiamina-tetracético, agente quelante (Versenato).

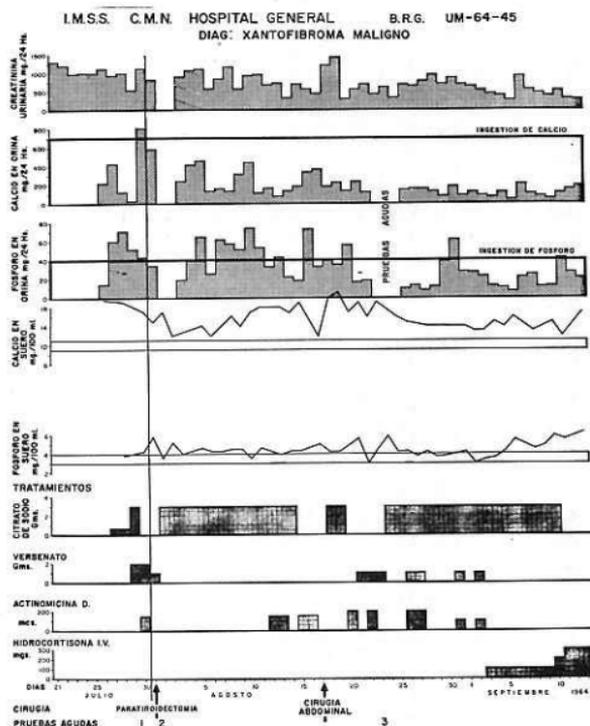


FIGURA 2

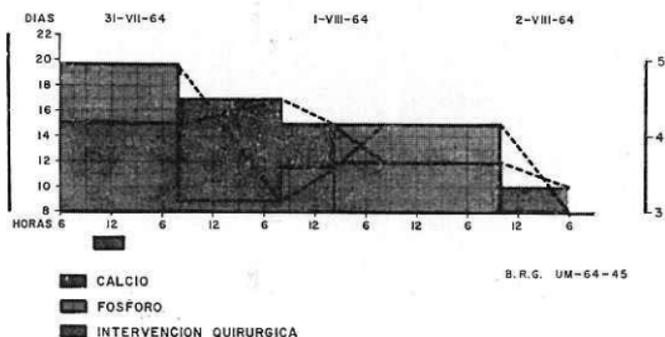
En esa época se comunicó que la Actinomicina D¹ produce, en ratas inyectadas con parathormona, disminución en la movilización de calcio óseo sin interferir en los efectos fosfatúricos de la hormona.⁶

Nuestras previas experiencias con el uso de esa sustancia en casos de tras-

plante de tejido renal y endocrino y en ausencia de datos clínicos previos en la literatura para el tratamiento de cuadros similares, nos aconsejaron usar 150 microgramos por vía endovenosa con el resultado que se aprecia en la figura 1, con descenso de 6 miligramos del calcio sérico en el curso de seis horas, acompañándose de un aumento en el fósforo sanguíneo y disminución de la fosfatúria (Fig. 2), conjunto de fenómenos que pueden explicarse por la supresión no sólo de la liberación de calcio y de fósforo del hueso, sino además por un efecto inhibitor a nivel renal de la acción del factor hormonal hipercalcemiante. La elevada excreción del calcio urinario en los dos días siguientes puede explicarse por la asociación con Versenato.

El paciente mostró además mejoría clínica y, en condiciones de urgencia, fue intervenido. Las paratiroides fueron de tamaño y aspecto microscópico normales. Sin embargo, dada la gravedad del caso y en ausencia de otro tejido aberrante sugestivo de hiperfusión se extirparon tres glándulas. A consecuencia de la extirpación se notó disminución de la fosfatúria en las primeras horas y descenso del fósforo de la sangre (Fig. 3).

EFFECTO DE LA PARATIROIDECTOMIA SOBRE EL CA Y P SANGUINEOS



PRUEBA AGUDA No. 2

FIGURA 3

El calcio urinario disminuyó en proporción a las cifras previamente muy elevadas y que eran secundarias a la administración de actinomicina D. Sin embargo, al cabo de unos diez días, las calcemias y las fosfatúrias volvieron a alcanzar cifras elevadas y el paciente continuó con el cuadro confusional, la astenia muscular y los vómitos; el tumor abdominal se hizo más prominente y el electrocardiograma mostró, además de datos de hipercalcemia, los de hipopotasemia.

El hallazgo de tumores malignos con producción de factores hormonales,⁴ entre ellos y predominantemente los que producen probablemente parathormo-

na,^{5, 7} estableció la duda diagnóstica entre un cuadro de pancreatitis aguda secundaria a un hiperparatiroidismo primario por adenoma aberrante de la glándula o bien, a un tumor abdominal de la zona pancreática y del hilio hepático.

El estudio radiológico de vías biliares por punción mostró una enorme dilatación del colédoco y del canal hepático con estrechez supravateriana y con una

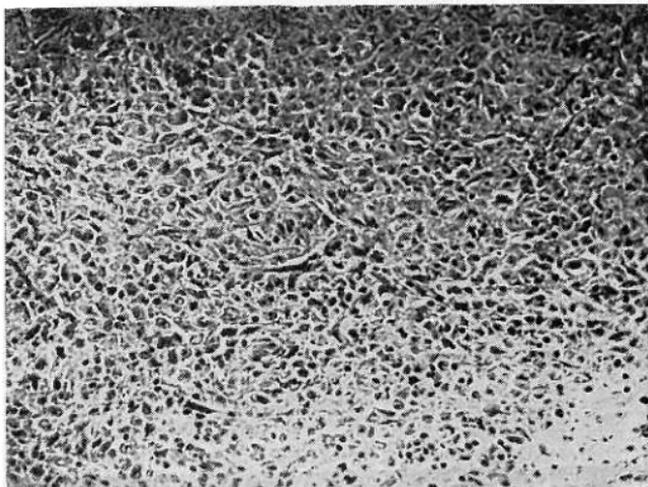


FIGURA 4

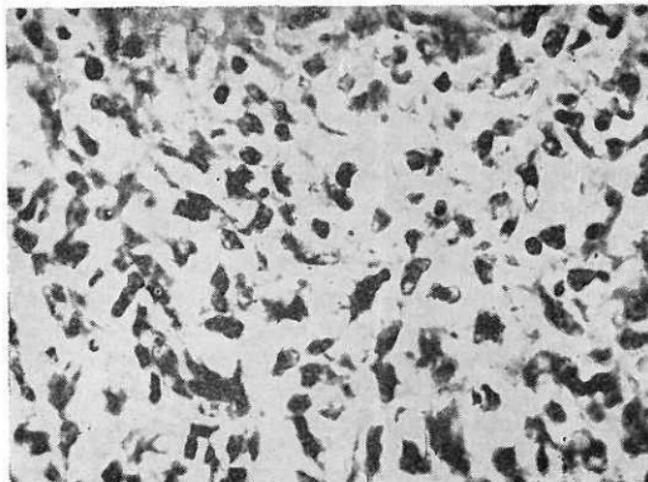


FIGURA 5

porción intrapancreática normal, lo que permitió establecer el diagnóstico de un tumor abdominal productor de hormonas del tipo de la paratiroides. La exploración quirúrgica demostró una tumoración que abarcaba la cara inferior del hígado rechazando el duodeno, cuya naturaleza histológica correspondió a la de un fibroxantoma maligno, con metástasis a hígado y ganglio linfático y con implantes peritoneales. El tejido presentaba características similares en todos los sitios: tejido blanquecino, firme, homogéneo y de aspecto fibroso (Figs. 4 y 5). Microscópicamente se observó un tejido compacto constituido por células alargadas, de citoplasma eosinófilo abundante y núcleos grandes, irregulares, vesiculares, de cromatina granular y nucleolo prominente; muchos de ellos exhibían francas atipias y mostraban aspecto de *histiocitos*, en tanto que otros tenían características de fibroblastos en actividad, dichas células se disponían en un patrón fibrilar constituyendo remolinos y figuras estrelladas; en algunas de ellas había intensa reacción fibrosa con diferenciación hacia la colágena.

Existían, además, escasas células gigantes multinucleadas, infiltración linfocitaria variable según los campos y vasos sanguíneos numerosos.

Con objeto de conocer un poco mejor el mecanismo de acción del Versenato y de la Actinomicina en la hipercalcemia se hicieron estudios al respecto.

El ácido etilendiamino tetracético se une al calcio como agente quelante, disminuye su ionización y lo elimina en la forma correspondiente.

En este paciente (Fig. 6) se comprobó que la administración de él, fue seguida en el curso de breves horas de un efecto contrario en el que hubo descenso del calcio urinario y aumento de la fosfatúria. La calcemia disminuyó en forma moderada.

La Actinomicina D aislada no modificó las cifras de calcio circulante pero sí las de calcio y fósforo urinario sugiriendo la inhibición del efecto renal de la paratohormona.

La asociación de ambos medicamentos produjo un rápido descenso del calcio de la sangre sin modificación importante, durante el corto plazo de observación en las excreciones urinarias. Tal parece que en estas condiciones experimentales el uso asociado de estos compuestos, hace más obvios los cambios en la velocidad de la liberación del calcio nuevo del hueso.

Se podría pensar también que el efecto que produjo fue debido a la supresión de la síntesis proteica en el tumor al detener el proceso neoplásico y así disminuyó la fabricación de los factores hormonales hipercalcemiantes. Sin embargo, la acción oncolítica de esta droga es poco útil, clínicamente, por lo que no se le ha utilizado en la práctica.

El efecto favorable a lo largo de la evolución de este caso, indica la conveniencia de su uso en casos similares.

El tratamiento con hidrocortisona tuvo por objeto suprimir la proliferación fibrosa del tumor. Desde que se inició el tratamiento con este compuesto, las

cifras de calcio urinario descendieron y mejoró el cuadro general. Este es un efecto opuesto al que normalmente se encuentra en sujetos normales o con hipoparatiroidismo,^{8, 9} que reciben corticoides.

En los días siguientes el paciente empezó a presentar tetania, lo que obligó a suprimir el citrato de sodio y la hidrocortisona.

Las cifras de calcio y fósforo en sangre variaron alrededor de 8 y 5 miligramos por cien respectivamente, lo que obligó al uso continuado de infusión de lactato y de gluconato de calcio para suprimir los cuadros de tetania.

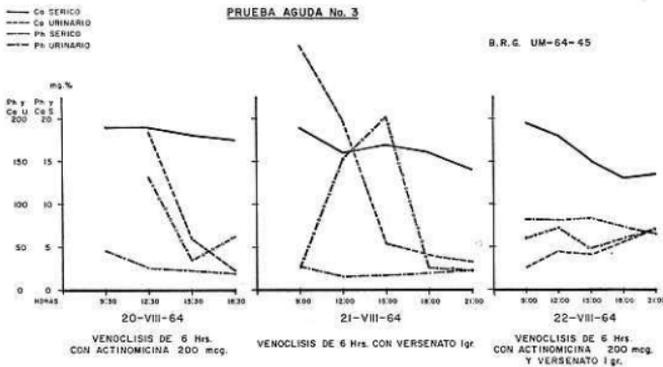


FIGURA 6

El paciente continuó con ictericia, vómitos, adelgazamiento y alteraciones en el equilibrio electrolítico que lo llevaron a la muerte un mes más tarde por insuficiencia renal.

La autopsia demostró una gran masa tumoral retroperitoneal de límites imprecisos que envolvía vasos nervios, invadía el mesenterio y llegaba a las paredes intestinales, ureteros y vías biliares, deformándolas y obstruyéndolas parcialmente.

Al corte, la lesión neoplásica se apreció dura, fibrosa, blanco-amarillenta, de aspecto fibrilar, con bandas de distribución, espesor y dirección variable. Se demostró invasión tumoral difusa del páncreas y de los ganglios linfáticos abdominales y mediastinales así como metástasis a hígado, vaso y riñón izquierdo. Como lesiones concomitantes se encontró dilatación de vías biliares, hidronefrosis bilateral y nefrocalcinosis. Las paratiroides restantes no tenían anomalías macroscópicas ni microscópicas.

El aspecto microscópico del tumor en los cortes de la autopsia mostró un tejido similar al descrito quirúrgicamente en la pieza quirúrgica, solo que la reacción fibrosa fue mayor y la colagenización más ostensible, las células adquirieron las características citológicas de los fibrocitos y el exudado inflamatorio se hizo más aparente agregándose polimorfonucleares y células plasmáticas; los vasos sanguíneos

se hicieron menos notables y se observaron colapsados y totalmente envueltos en el tejido conjuntivo fibroso circundante.

Las metástasis mostraban una delimitación imprecisa y se extendían al parénquima vecino con bordes destruidos, estrellados e infiltrantes.

DISCUSIÓN

El caso se presta a varios comentarios:

1. Esta experiencia trae a la mente la posibilidad de cuadros de hipercalcemia como complicación metabólica grave habitualmente ignorada y cuyo conocimiento permite un tratamiento adecuado; sintomático y de causa.

2. A lo largo de este trabajo se ha usado específicamente la designación de "Actividad de Paratohormona" al tratar de la sustancia presente en este paciente. Precisaremos este concepto. Es obvia la actividad hormonal de diversos tipos de tumores,¹⁰ en particular de los renales, bronquiales, hormonal y de algunos de tejido conectivo.

Se ha mencionado la producción por ellos de hormona adrenocorticotrófica¹¹, anti-diurética¹², eritropoyetina¹³ gonadotrofinas¹⁴ y de sustancias hipoglicemiantes¹⁵, habiéndose identificado en la mayor parte de estos casos la hormona, o factor responsable. En el caso de la paratohormona, quizá el más frecuente de estos tumores, la naturaleza del factor producido ha sido, en algunos casos identificado por medios inmunológicos¹³ y en otros, por la actividad biológica presente en el tumor.¹⁵

Sin embargo, la limitada especificidad de los métodos actuales hace dudosa aún su naturaleza y por otro lado, la actividad biológica puede ser explicada por varios mecanismos.

a) Por el aumento en la actividad osteolítica debido a metástasis tumorales.

Este factor no existió en este caso ya que por lo menos en dos ocasiones se hizo estudio radiológico extensivo de todos los huesos sin encontrar alteraciones metabólicas importantes y en ningún caso metástasis.

b) Producción de un factor biológico con actividad sobre el hueso, similar a la Vitamina D; muchos de los efectos bioquímicos de esta hormona se ejercen a través de las paratiroides¹⁶. En este caso con gran restricción en el tamaño de dicho tejido, los cambios se presentaron con la misma intensidad que antes de su extirpación.

c) Producción de un factor estimulante de la función paratiroidea.

En nuestro paciente, este factor se puede eliminar por ausencia de hiperplasia de la glándula.

d) Se considera que los cambios metabólicos pueden ser secundarios a la producción de un factor con propiedades semejantes a los de la paratohormona. Esta posibilidad es la más viable y se basa en la persistente hipercalcemia, la baja

reabsorción tubular de fósforo y las respuestas renales a la administración de "Actinomicina D".

3. El efecto logrado con la Actinomicina D, tanto en cuanto a la corrección del cuadro grave, como en los estudios de farmacología mencionados, demuestra que ese antibiótico es capaz de ejercer su acción al nivel del riñón, bloqueando la estimulación procedente de la sustancia hormonal de origen tumoral; la forma de acción de este principio tiene lugar probablemente, a través de la síntesis de RNA mensajero para la elaboración de la enzima efectora.¹⁹

Esta afirmación se deduce del efecto logrado con la Actinomicina y se basa en uno de los adelantos más importantes en el conocimiento de los mecanismos de acción de las hormonas, ya que se ha demostrado, a través del uso experimental de este compuesto, que la mayor parte de los agentes hormonales ejercen su acción excitando, a nivel del ácido desoxirribonucleico del núcleo, la síntesis de cadenas de ácido ribonucleico mensajero que servirán como moldes para la formación de proteínas con actividad enzimática. En nuestro paciente y basados en los anteriores conocimientos, creemos que el factor hormonal presente en él, debe haber obrado a nivel de la nucleoproteína del tubo renal, suprimiendo el efecto que en condiciones normales produce a ese nivel.

Es evidente que el principio secretado debe haber, además, aumentado la liberación de calcio del hueso, porque solo así puede explicarse la hipercalcemia y el aumento de la fosfatasa alcalina.

Esta actividad desmineralizadora fue, al parecer, también inhibida por la Actinomicina D en forma similar a lo encontrado especialmente en animales.⁶ Por estos motivos, consideramos que la sustancia producida en este caso, probablemente por el tumor, es similar en sus formas de actuar, a la paratohormona.

4. El fibroxantoma es un tumor raro, conocido desde hace tiempo pero poco estudiado, como lo demuestra la serie del Instituto Patológico de las Fuerzas Armadas de los Estados Unidos, que de 7337 tumores mesenquimatosos benignos, sólo 757 correspondieron a esta variedad. Ese tumor puede localizarse en cualquier parte del organismo en la que existan histiocitos, aunque con más frecuencia se le encuentra en el retroperitoneo. Dado que la imagen histológica no corresponde a su comportamiento¹⁷ su malignidad fue solamente sospechada, hasta 1964, considerándose que el 1% de los casos publicados son de esta naturaleza. Dada la rareza de este tipo de tumores hemos hecho una publicación especial por separado.¹⁸

Sólo mencionaremos que éste es el primer caso en el que se demuestra fibroxantoma con actividad hormonal paratifoidea.

BIBLIOGRAFIA

1. Danowsky, T. S.: *Clinical Endocrinology*. Vol. III. Pg. 237, 1962. The William and Wilkins. Co. Publishers. New York.
2. Solís, J.; García Reyes, J. A.; de Castro, R. y Chávez Peón, F.: *Hiperparatiroidismo primario*. Gaceta Médica de México. Tomo XCIV, Pág. 359, 1964.
3. Myers, W. P. L.: *Hypercalcemia in Neoplastic disease*. Cancer Vol. 9, Pág. 1135, 1956.
4. Divertie, M. B. y Woolner, L. B.: *A review of unusual systemic manifestations associated with carcinoma* American Journal of Medicine. Vol. 36, Pág. 106, 1964.
5. Phillip, A. S. y Harvey, W. B.: *Pseudo hyperparathyroidism due to malignant tumors*. Cancer. Vol. 17, Pg. 1492, 1961.
6. Rasmussen, H.: *Actinomycin D and response to parathyroid hormone*. Science. Vol. 144, Pg. 1019, 1964.
7. Warwick, O. H.; Yendt, E. R. y Olin, J. S.: *The clinical features of hypercalcemia associated with malignant disease*. Canadian Med. Ass. Journal. Vol. 85, Pg. 719, 1961.
8. Gómez Mont, F.: (Datos no publicados).
9. Verner, J. V. Jr.; Engel, F. L. y McPhesson, H. T.: *Vitamin D. Intoxication. Report of two cases treated with cortisone*. Ann. of Int. Med. Vol. 48, Pág. 765, 1958.
10. Lohenz, F. L. y Stanley Custer, G.: *ACTH producing metastases from carcinoma of the esophagus*. Annals of Internal Medicine. Vol. 62, Pág. 1017, 1965.
11. Allot, E. N. y Skelton, M. O.: *Increased adrenocortical activity associated with malignant disease*. Lancet Vol. 2, Pág. 2, 278, 1960.
12. Roberts, H. J.: *The Syndrome of hyponatremia and renal sodium loss probably resulting from inappropriate secretion of an antidiuretic hormone*. Ann. of Internal Medicine. Vol. 51, Pg. 1420, 1959.
13. Hewlett, J. S.; Hoffman, G. C.; Senhauser, D. A. y Batle, J. D.: *Hypernephroma with erythrocythemia. Report of a case and assay of the tumor for and erythropoietic-stimulating substance*. New England Journal of Medicine. Vol. 262, Pg. 1058, 1960.
14. Goldman, K. P.: *Gynecomastia and Bronchial carcinoma*. British Journal for Diseases of the Chest. Vol. 55, Pg. 162, 1961.
15. Bahn, R. C. y Bayrd, E. D. A.: *Hypoglycemic factor in leukemik tumor*. Proceedings of the Society for Experimental Biology and Medicine. Vol. 103, Pág. 824, 1960.
16. Jackson, W. P. U. y Dancaster, M. B.: *Observations on the effects of Vitamin D in Man including the relation to cortisone*. Journal of Clinical Endocrinology. Vol. 22, Pg. 195, 1962.
17. Stout, A. P.: *Tumors of the Soft Tissue*. Armed Forces Institute of Pathology. Section II. Fascicle 5, Pg. 23, 1953.
18. R. García Torres y Gómez Mont F. (Pendiente de publicarse).
19. Samuels, L.: *Actinomycin and its effects. Influence on an effector pathway for hormonal control*. New England Journal of Medicine. Vol. 271, Pág. 252, 1964.