

## HIPERPARATIROIDISMO PRIMARIO

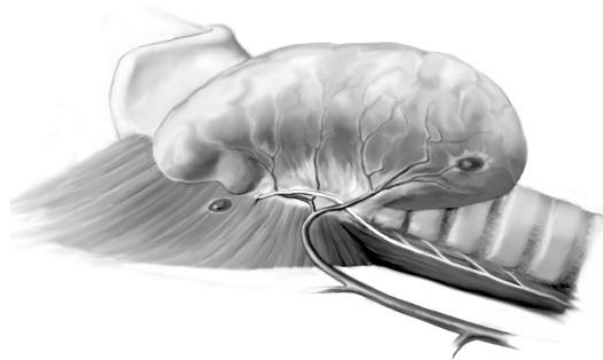
Dr . Eduardo Andrés Bepre

Las glándulas paratiroides producen la hormona paratiroidea o paratohormona (PTH), que es el principal regulador del metabolismo del calcio. La PTH actúa directamente sobre el hueso, removiendo el calcio, y sobre el riñón donde disminuye la eliminación de calcio y estimula la síntesis de vitamina D. Las concentraciones en sangre de PTH están fisiológicamente reguladas entre límites muy estrictos.

El hiperparatiroidismo primario (HPTP) es una endocrinopatía relativamente frecuente, debida a una hipersecreción autónoma de PTH, lo que provoca anomalías específicas en el metabolismo del calcio y del fósforo (básicamente hipercalcemia e hipofosfatemia). Afecta, en grado variable, a los huesos, riñones y a otras partes del organismo. La determinación rutinaria de la calcemia ha permitido diagnosticar numerosos pacientes con hipercalcemia más o menos asintomática debida a HPTP, que antes pasaban desapercibidos; de hecho el HPTP es la causa más frecuente de hipercalcemia en los pacientes ambulatorios.

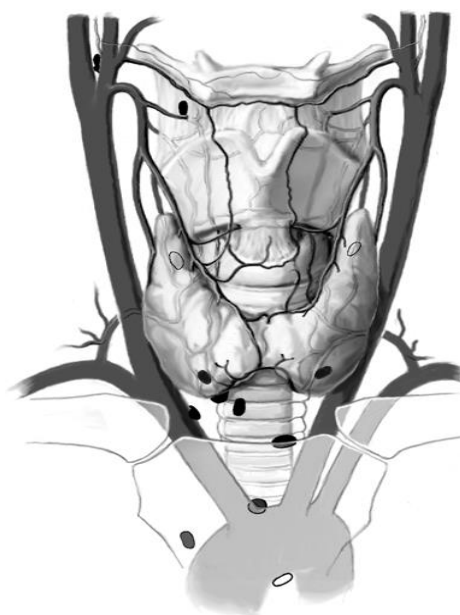
### **Anatomía de las glándulas paratiroides**

Las glándulas paratiroides son, generalmente, cuatro (dos superiores y dos inferiores), aunque pueden encontrarse más de cuatro hasta en un 2-6 % de los casos o, excepcionalmente, menos de tres. Su forma es variable, fundamentalmente ovalada o redondeada, de color amarillo rojizo o canela. Suelen medir de 3 a 6 mm de longitud, con un peso comprendido entre los 25 y los 40 mg. Las glándulas están encapsuladas, tienen contornos netos, superficie lisa y su irrigación depende de las arterias paratiroides, ramas de las tiroideas (Figura 1).



**Figura 1.** Relación de las paratiroides con el nervio recurrente.

Las glándulas paratiroides pueden localizarse en un área que se extiende desde las glándulas submaxilares hasta el pericardio (figura 2), pero afortunadamente la localización de las mismas es bastante constante: las paratiroides superiores tienen una localización relativamente fija, detrás de la mitad superior del tiroides, a la altura del cartílago cricoides, debajo y detrás del punto de penetración en la laringe del nervio recurrente. Las paratiroides inferiores tienen una localización más variable, situándose por lo general en posición antero-lateral o postero-lateral con respecto al polo inferior tiroideo.



**Figura 2.** Posibles localizaciones de las paratiroides.

## Epidemiología

Aparece en todos los grupos de edades, pero es raro en niños y adolescentes, en cuyo caso suele deberse a un síndrome hereditario. El HPTP es más frecuente a partir de la quinta década de la vida y afecta tres veces más a las mujeres que a los hombres, de manera que en postmenopáusicas su prevalencia puede ser del 2% y en mujeres de más de 65 años puede alcanzar una incidencia de 2000 casos por millón/año. Se dispone de pocos datos epidemiológicos que valoren la posible influencia racial o ambiental (dieta, insolación, etc.) sobre la incidencia de esta enfermedad, aunque el HPTP tiende a afectar más gravemente al hueso en presencia de deficiencia de vitamina D.

## Etiopatogenia

El HPTP se debe en el 85-90% de los casos a un **adenoma único** benigno, aunque ocasionalmente (3-4 %) pueden ser adenomas dobles. Los adenomas habitualmente se originan a partir de cualquiera de las cuatro paratiroides, más frecuentemente en las inferiores. Menos de un 10-15% de los casos de HPTP se deben a **hiperplasia** de las cuatro glándulas. La hiperplasia paratiroidea puede aparecer esporádicamente, aunque en muchas ocasiones se trata de un hiperparatiroidismo familiar aislado o formando parte de alguno de los síndromes de neoplasias endocrinas múltiples (NEM). Menos del 1% de todos los casos de HPTP se deben a un **carcinoma** de paratiroides. La mayoría de los carcinomas paratiroides son funcionantes y suelen producir hipercalcemia severa, y metástasis locales y a distancia.

## Manifestaciones clínicas

Las manifestaciones clínicas dependen por un lado de la hipercalcemia y por otro de la afectación de los principales órganos donde actúa la PTH. Las

manifestaciones varían, dependiendo del grado de hipersecreción de la PTH, desde la hipercalcemia ligera asintomática con fases de normocalcemia, de evolución crónica, hasta la "tormenta paratiroidea", caracterizada por una hipercalcemia extrema, de evolución aguda. El HPTP asintomático representa en la actualidad más del 50% de los enfermos. La "tormenta paratiroidea" es muy infrecuente.

La hipercalcemia altera la capacidad de los riñones para concentrar la orina, lo que produce poliuria (aumento del volumen urinario) y polidipsia (aumento de la ingesta de líquidos) compensadora. Si el enfermo no repone las pérdidas urinarias mediante la ingestión de líquidos se produce una deshidratación. La deshidratación conlleva a un aumento de la reabsorción de sodio y calcio a nivel renal, lo que empeora el cuadro aún más.

La hipercalcemia es también responsable de *manifestaciones digestivas* (náuseas, vómitos, dispepsia, aumento de la incidencia de úlcera gástrica y pancreatitis aguda, dolor abdominal, estreñimiento), *manifestaciones neuromusculares* (pérdida de memoria y de capacidades intelectuales, alteraciones emocionales, depresión, alteraciones de la conciencia, que pueden llegar al coma en las hipercalcemias graves, debilidad muscular proximal, etc.), *manifestaciones cardiovasculares* (hipertensión arterial, alteraciones en el ECG, hipertrofia de ventrículo izquierdo) y de las derivadas del *depósito de sales de calcio* (prurito, conjuntivitis, queratopatía, tendinitis calcificante, condrocalcinosis, nefrocalcinosis, calcificaciones vasculares, pulmonares, miocárdicas, etc).

El HPTP aumenta el riesgo de padecer cálculos renales.

La afectación ósea del HPTP habitualmente es asintomática y sólo se diagnostica en los estudios radiológicos

o densitométricos. Rara vez provoca dolor óseo, deformidades esqueléticas o fracturas patológicas sobre áreas quísticas u osteoporóticas.

### Diagnóstico

El diagnóstico de HPTP es bioquímico, encontrando un incremento del calcio total en sangre y del calcio iónico, descenso del fósforo plasmático e incremento en los valores de PTH. La exploración física suele ser normal y sólo excepcionalmente se puede detectar una masa cervical.

En la actualidad, muchos pacientes presentan una hipercalcemia ligera totalmente asintomática o con síntomas inespecíficos (debilidad muscular, depresión, hipertensión arterial), que se detecta casualmente al hacer un perfil bioquímico general, de manera que el problema que se plantea en estos casos es el del diagnóstico diferencial de la hipercalcemia. De hecho, el HPTP es la causa más común de hipercalcemia en pacientes ambulatorios.

La mayoría de los laboratorios consideran 10,5 mg/dl como el límite superior de los valores de referencia para el calcio en sangre. Sin embargo, una tercera parte de los HPTP presentan calcemias cercanas al límite superior (leves), de modo que ante estos pacientes se debe tener un alto índice de sospecha. El diagnóstico definitivo de HPTP se establece mediante la determinación de la PTH circulante. La presencia de hipercalcemia con PTH elevada (> 60 pg/ml) es virtualmente diagnóstica de HPTP.

Las técnicas de imagen únicamente serán utilizadas una vez establecido un diagnóstico de HPTP y, generalmente, de cara a la localización preoperatoria de la/s glándula/s anómala/s. A lo largo de las últimas décadas se ha hecho considerable esfuerzo en mejorar las técnicas de imágenes paratiroides. Nuevos trazadores radioactivos y procedimientos de detección han

incrementado notablemente la tasa de éxito para la localización del tejido paratiroideo anormal.

### Procedimientos de localización preoperatoria

- **Ultrasonido:** es económico, no invasivo y no significa exposición a radiaciones; la sensibilidad referida varía del 50 al 92%, posee un 2 a 3% de falso positivos por confusión con adenopatías o nódulos tiroideos y un 15% de falsos negativos especialmente en las localizaciones retroesofágicas, retrotraqueales y mediastinales.

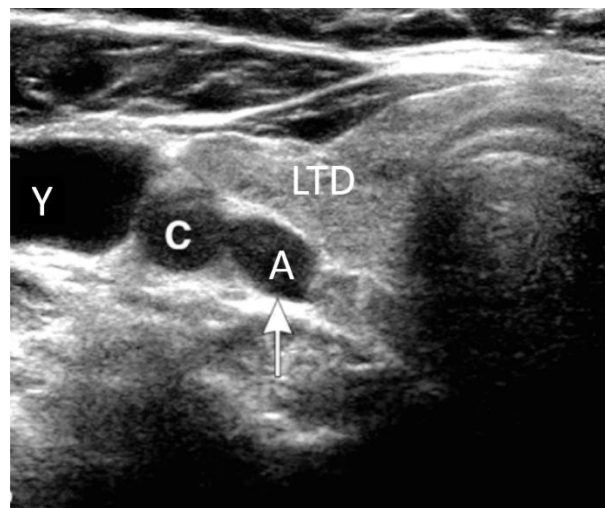


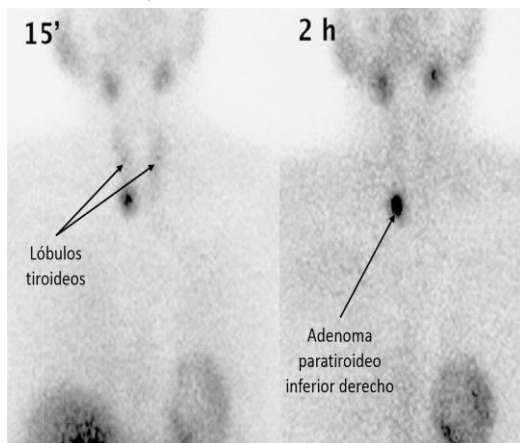
Figura 3. Ecografía cervical. A: adenoma paratiroideo inferior derecho / C: arteria carótida / Y: vena yugular interna / LTD: lóbulo tiroideo derecho.

- **Centellograma con Sestamibi (metoxisobutilisonitrilo, MIBI) marcado con Tecnecio:** El sestamibi se concentra en las mitocondrias, que son especialmente abundantes en las glándulas paratiroides hiperfuncionantes (adenoma, hiperplasia y carcinoma). Las paratiroides normales son tan pequeñas que en general no son detectadas, por lo que su visualización por la centellografía indica

anormalidad de la glándula. Su sensibilidad es aproximadamente del 90%. Los falsos negativos son debidos a adenomas muy pequeños o compromiso glandular múltiple, las mismas limitantes que los otros procedimientos.

El centellograma de las paratiroides con Sestamibi puede obtenerse con tres técnicas: *doble fase*, *sustracción* o *SPECT*.

- 1) **Doble fase:** el sestamibi es captado por la glándula tiroides y paratiroides, pero en esta última su persistencia es más prolongada por lo que se efectúa un centellograma a los 5 a 15 minutos de la inyección y otro a las 2 a 3 horas. En el segundo la radiación se ha limpiado de la tiroides y permite la visualización destacada de la paratiroides. Su sensibilidad para detectar adenomas varía del 73 al 91%, siendo menor en las hiperplasias. También es útil para localizar el residuo o el autoinjerto en la recurrencia del HPT2°.

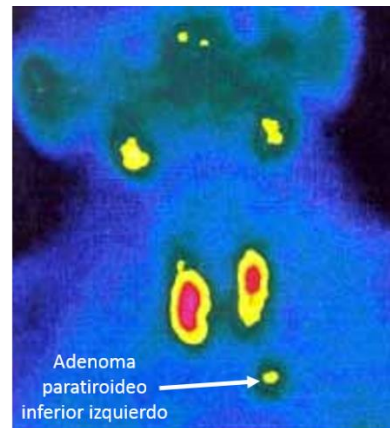


**Figura 4.** Centellografía paratiroidea TC<sup>99m</sup> – Sestamibi doble fase.

- 2) **Sustracción:** se efectúa centellograma con sestamibi, que es concentrado por la tiroides y paratiroides y luego otro con I<sup>123</sup>, I<sup>131</sup> o mejor Tc<sup>99m</sup>, que se

concentran exclusivamente en la tiroides. Digitalmente se sustrae de la imagen con sestamibi la con yodo o tecnecio con lo que se obtiene la de la glándula paratiroides. Su sensibilidad varía del 83 al 91%.

- 3) **SPECT-TC con Sestamibi:** permite una excelente visualización ya que se obtiene una imagen tridimensional. Su sensibilidad varía del 79 al 94%.



**Figura 5.** SPECT-TC con Sestamibi.

- **Tomografía Computada (TC):** es más costosa y posee menos sensibilidad (4 al 86%) que el ultrasonido; la imagen de los ganglios y la glándula tiroides son muy semejantes a las paratiroides.
- **Resonancia Magnética (RM):** si bien brinda excelentes imágenes, su costo es elevado y la intensidad de la señal del tejido paratiroideo es similar a la de la grasa y el tiroideo, por lo que su sensibilidad es relativamente baja, variando del 50 al 78%, por lo que es poco útil en las glándulas adyacentes a la tiroides.
- **Arteriografía selectiva de los vasos del cuello:** permite la localización en el 60% de los

casos, y a veces, permite el tratamiento intervencionista, tiene importante morbilidad, por lo que su indicación actual es excepcional.

- **Cateterización de los vasos del cuello y dosaje de PTH:** tiene las mismas limitaciones que el procedimiento anterior.

#### *Procedimientos de localización intraoperatoria*

- **Tinción con azul de metileno:** se utiliza solución al 1%. La infusión se inicia apenas intubado el paciente, tiñe los tejidos del cuello de azul, pero con mayor intensidad y duración el paratiroideo y especialmente los adenomas. Su utilización es hoy muy poco frecuente.
- **Escaneo intraoperatorio de la radiactividad:** se utiliza un contador gamma para uso intraoperatorio y se mide la radiactividad emitida por el Tc<sup>99</sup>-sestamibi, administrado 2 a 3 horas antes de la cirugía.



**Figura 6.** Contador gamma para uso intraoperatorio.



**Figura 7.** Abordaje mínimo.



**Figura 8.** Paratiroidectomía radio-guiada.



**Figura 9.** Cicatriz postquirúrgica.

- **Biopsia intraoperatoria:** se la ha utilizado para certificar la naturaleza paratiroidea de una estructura y especialmente para seleccionar el tejido paratiroideo a transplantar. A fin de seleccionar una zona de hiperplasia y no una nodular, para evitar recidivas; se utiliza en los casos de hiperplasia y requiere de un anatomopatólogo muy entrenado.

- **Dosaje intraoperatorio de PTHi:** la PTHi cuya vida media es de 3 a 4 minutos, puede ser actualmente dosada por un método de quimioluminiscencia rápido (qPTHi), que da el resultado en 15 minutos; si se obtiene una disminución (respecto a los valores previos) mayor al 80%, se considera que la cirugía ha sido adecuada.

### **Indicaciones quirúrgicas**

La cirugía continúa siendo la única terapia curativa del HPTP. Las indicaciones quirúrgicas del HPTP han evolucionado a lo largo de los últimos años.

**-HPTP sintomático:** en la actualidad, todo enfermo sintomático es una indicación quirúrgica absoluta (reducción de la densidad mineral ósea

en el HPTP detectada durante el estudio de la osteoporosis mediante densitometría; litiasis renal; síntomas neuromusculares y/o neuropsiquiátricos atribuibles a la hipercalcemia).

**-HPTP asintomático:** se recomienda que todos los pacientes con HPTP asintomáticos deben ser considerados candidatos a cirugía. Esto se basa en el hecho de que varios estudios han demostrado que una hipercalcemia leve reduce el índice de supervivencia.

Indicaciones absolutas de cirugía en el HPTP asintomático:

- ✓ Calcemia > 11,5 mg/dl.
- ✓ Calcio urinario 24hs > 400 mg.
- ✓ Alteración de la función renal.
- ✓ Densidad ósea mineral > 2,5 DS por debajo del *peak bone mass*.
- ✓ Edad < 50 años.
- ✓ Pacientes que no puedan tener un seguimiento adecuado en consulta.