

Hiperparatiroidismo primario normocalcémico

Jiménez-Sánchez JA¹, Izaguirre-Gutiérrez VF¹, Casillas-Becerril MA², Aguirre-Domínguez JA², Cepeda-Jiménez M²

Resumen

Comunicamos el caso de un paciente con debilidad, fatiga y ansiedad; antecedentes de importancia: litiasis renal, que requirió nefrectomía; cursaba además con infecciones recurrentes de las vías urinarias; refirió un cuadro de pancreatitis previa. Acudió al servicio médico por padecer infecciones recurrentes, por lo que se le inició protocolo de estudio para descartar alguna enfermedad de base, como litiasis renal, que padecía el paciente, así como nefrocalcinosis, por lo que le se inició estudio para descartar hiperparatiroidismo primario, aunque no tenía hipercalcemia, y siempre cursó con normocalcemia. Se encontraron valores elevados de la hormona paratiroidea y concentraciones normales de vitamina D; se descartaron otras causas, como hiperparatiroidismo secundario.

PALABRAS CLAVE: nefrolitiasis, nefrocalcinosis, hiperparatiroidismo, normocalcemia.

Med Int Méx. 2016 Jan;32(1):146-151.

Normocalcemic primary hyperparathyroidism.

Jiménez-Sánchez JA¹, Izaguirre-Gutiérrez VF¹, Casillas-Becerril MA², Aguirre-Domínguez JA², Cepeda-Jiménez M²

Abstract

We report the case of a patient with weakness, fatigue, anxiety; a history of kidney stones that required nephrectomy; he also had recurrent urinary tract infections and referred prior pancreatitis. Patient assisted to the medical service for recurrent infections, therefore study protocol began to rule out underlying diseases, being among the most common kidney stones that the patient had and nephrocalcinosis, so study was initiated to rule out primary hyperparathyroidism although hypercalcemia was not found, patient had always a normocalcemic course, finding high levels of parathyroid hormone and normal vitamin D levels, discarding other causes of secondary hyperparathyroidism.

KEYWORDS: nephrolithiasis; hyperparathyroidism; normocalcemic

¹ Residente de cuarto año de Medicina Interna.

² Residente de segundo año de Medicina Interna.
Hospital Regional Tlalnepantla, Instituto de Seguridad Social del Estado de México y Municipios (ISSEMyM).

Recibido: 16 de septiembre 2015

Aceptado: diciembre 2015

Correspondencia

Dr. José Andrés Jiménez Sánchez
Paseo del Ferrocarril 88
54090 Los Reyes Iztacala, Tlalnepantla, Estado de México
horus04@hotmail.com

Este artículo debe citarse como

Jiménez-Sánchez JA, Izaguirre-Gutiérrez VF, Casillas-Becerril MA, Aguirre-Domínguez JA, Cepeda-Jiménez M. Hiperparatiroidismo primario normocalcémico. Med Int Méx. 2016 ene;32(1):146-151.

CASO CLÍNICO

Paciente masculino de 46 años de edad, que acudió al servicio de Urgencias del Hospital Regional Tlalnepantla, del Instituto de Seguridad Social del Estado de México y Municipios (ISSEMyM), por tener infección multirresistente de las vías urinarias.

Tenía los siguientes antecedentes de importancia: antecedentes heredofamiliares: padre con diabetes mellitus e hipertensión arterial; madre con diabetes mellitus.

Antecedentes personales patológicos: diabetes mellitus secundaria a pancreatectomía desde hacía ocho años, en tratamiento con insulina lispro-protamina 30-0-20 UI, con regular control glucémico, neuropatía diabética desde hacía cinco años, en tratamiento con carbamacepina. Dislipidemia tratada con atorvastatina 40 mg cada 24 horas, hipertensión arterial sistémica desde hacía un año, tratada con captopril 25 mg cada 24 horas.

Refirió antecedentes de nefrectomía izquierda hacía ocho años, secundaria a litiasis renal. Pancreatitis aguda hacía ocho años, con complicaciones de necrosis, por lo que se le realizó pancreatectomía. Se sometió a litotripsia del riñón derecho dos años antes, aparentemente sin complicaciones. Además, refirió antecedentes de infecciones recurrentes de las vías urinarias desde hacía tres años. Factores alérgicos negados, tabaquismo negado, etilismo positivo desde hacía 20 años, a razón de cada ocho días, sin llegar a la embriaguez.

Inició su padecimiento tres meses previos a su ingreso con astenia, adinamia, síntomas de irritación urinaria y sensación de palpitaciones, por lo que acudió al servicio de Urgencias de nuestro hospital, donde se le diagnosticó infección de las vías urinarias. Se le dio tratamiento y se solicitó

urocultivo; se le envió a la consulta externa de Medicina Interna para continuar con su valoración. En este servicio se encontró al paciente con hiperglucemia y resultado de urocultivo con más de 100,000 UFC/mL, *E. coli* con sensibilidad única a carbapenémicos.

Ingresó a hospitalización a cargo del servicio de Medicina Interna. Durante su estancia se solicitaron y reportaron estudios paraclínicos, con biometría hemática en los límites normales, glucosa 190 mg/dL, cromo 1.0 mg/dL (VN: 0.6-1.2 mg/dL), sodio 136 mEq/L (VN: 135-145 mEq/L), potasio 5.2 mEq/L (VN: 3.5-5.5 mEq/L), calcio total 8.3 mg/dL (VN: 8.5-10.5 mg/dL), fósforo 3.4 mg/dL (VN: 2.5-4.5 mg/dL), fosfatasa alcalina total 113 UI/L (VN: 90-280 UI/L), albúmina 3.6 g/dL (VN: 3.5-4.5 g/dL); en todas las determinaciones el método usado fue fotometría automatizada.

Se le inició tratamiento con antibiótico a base de carbapenémico y se solicitó ultrasonografía hepática y vía biliar, así como radiografía anteroposterior de la región cervical, que reportaron litiasis vesicular sin datos de agudización (Figura 1) y calcificación de las arterias cervicales (Figura 2).

Por el antecedente de infección recurrente de las vías urinarias, se solicitó ultrasonografía renal, en la que se observaron datos de nefrocalcinosis derecha, relación corteza-médula conservada y ausencia quirúrgica del riñón izquierdo. Debido a los hallazgos referidos, se inició protocolo de estudio por litiasis renal; la tomografía axial computada de abdomen valorada por el servicio de Urología evidenció nefrocalcinosis (Figura 3). Al considerar la alteración mineral, se realizó ultrasonografía de la tiroides (Figura 4), que reportó glándula tiroides normal e imagen en el polo superior izquierdo de probable relación con crecimiento de la glándula paratiroides.

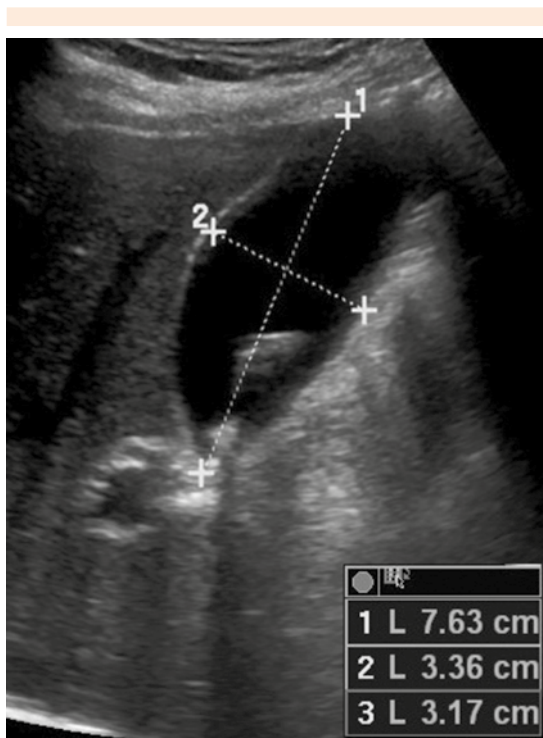


Figura 1. Ultrasonografía del hígado y de la vía biliar con hallazgos de litiasis vesicular no agudizada.



Figura 2. Radiografía anteroposterior de cuello, que reportó calcificación de las arterias cervicales.



Figura 3. Tomografía axial computada simple de abdomen, en la que se observan datos de nefrocalcinosis derecha y ausencia quirúrgica del riñón derecho.

También se solicitaron pruebas de función de la paratiroides con determinación de la hormona paratiroidea intacta (PTHi) de 643 pg/mL (VN: 10-65 pg/mL, método de electroquimioluminiscencia), 25-hidroxivitamina D 42 ng/dL (VN: mayor de 30 ng/dL, método de radioinmunoanálisis), calcio iónico 4.9 mg/dL (VN: 4.5-5.2 mg/dL, método de electrodo ión selectivo). Se analizaron electrolitos urinarios, en los que se encontró calciuria en 24 horas de 232 mg (VN: mayor de 300 mg/24 horas, método fotometría automatizada). Se repitieron los estudios y todos estaban en los límites normales, a excepción de PTHi, que continuaba arriba de los límites normales.

Al continuar con el protocolo de estudio se solicitó gammagrama tiroideo, con reporte de la glándula tiroidea en situación habitual, morfología conservada, con adecuada captación del trazador, con biodistribución heterogénea del mismo porque tenía la zona de hipercapta-

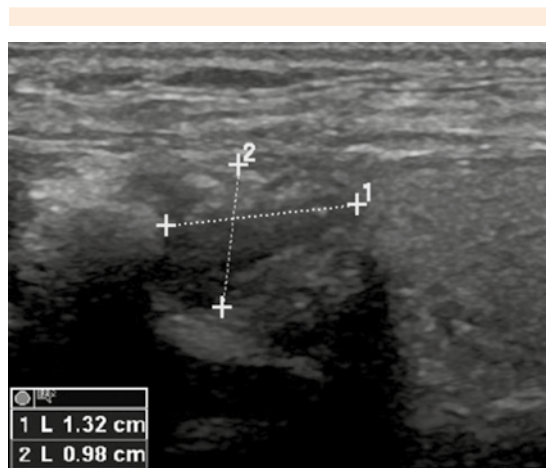


Figura 4. Ultrasonografía tiroidea, en la que se observa nódulo tiroideo en el lóbulo izquierdo.

ción del trazador en proyección anatómica del polo superior del lóbulo izquierdo. A las cuatro horas se observó lavado parcial del trazador, con retención persistente del mismo en el polo superior izquierdo.

Durante la estancia del paciente en el servicio de Medicina Interna se descartó enfermedad renal, hepática, gastrointestinal con síndrome de malabsorción u otra afección metabólica que pudiera elevar las concentraciones de PTHi, así como la administración previa de diuréticos, por lo que se llegó al diagnóstico de hiperparatiroidismo primario normocalcémico.

DISCUSIÓN

El hiperparatiroidismo primario es la causa más común de hipercalcemia y la nefrolitiasis ocurre en 4 a 15% de los casos.^{1,2} Los pacientes se caracterizan por tener debilidad, fatiga, ansiedad y daño cognitivo cuando las concentraciones de calcio están elevadas.³ Se ha descrito hiperparatiroidismo primario con normocalcemia en personas a las que se examinó la densidad mineral de hueso.⁴ Es una nueva entidad del hiperpa-

radiroidismo primario clínicamente clásico;⁵ su reconocimiento oficial en el mundo lo anunció recientemente un grupo internacional de trabajo, que detalló su naturaleza y relevancia.⁶

Epidemiología

No existen datos epidemiológicos concretos del hiperparatiroidismo primario con normocalcemia. Lundgren y colaboradores estudiaron a más de 5,000 mujeres posmenopáusicas de 55 a 75 años, en una encuesta europea; reportaron que 16% tenía una concentración normal de calcio sérico (menor de 9.9 mg/dL) y hormona paratiroidea elevada.^{5,7}

Fisiopatología

En la actualidad aún no se conoce por completo el proceso fisiopatológico, historia natural y cuadro clínico de esta enfermedad; tampoco existe un consenso en cuanto al diagnóstico y tratamiento.⁸ Sin embargo, el hiperparatiroidismo primario con normocalcemia se distingue por calcio ionizado normal en el paciente, asociado con concentraciones consistentemente elevadas de la hormona paratiroidea, sin causas obvias secundarias de la elevación de ésta,^{9,10} donde el abanico de posibles causas secundarias se dirige a descartar enfermedad renal crónica (con una tasa de filtración glomerular de 60 mL/min/1.72 m²), deficiencia de vitamina D (menos de 20-30 ng/mL), medicamentos asociados con incremento de la hormona paratiroidea (hidroclorotiazida y litio) y trastornos gastrointestinales asociados con mala absorción de calcio.^{11,12}

Rao y su grupo sugieren que existe un patrón bifásico, en el que primero hay elevación asintomática de la hormona paratiroidea con normocalcemia, con posterior progresión al clásico hiperparatiroidismo primario hipercalcémico. La primera fase se debe a una resistencia del órgano a los efectos de la hor-

mona paratiroidea. Maruani y colaboradores, después de realizar una carga oral de calcio en sujetos normocalcémicos, mostraron una supresión inadecuada de la hormona paratiroidea. Así, con base en esta premisa, se propone que es un estado previo en la historia natural del hiperparatiroidismo primario.^{9,13}

Se ha descrito que el reemplazo de estrógenos en mujeres en la posmenopausia con hiperparatiroidismo primario hipercalcémico disminuye de manera significativa la hipercalcemia y el calcio urinario, por lo que la deficiencia de estrógenos en este grupo de pacientes desenmascara el estado de hipercalcemia. Sin embargo, esto no explica por completo la enfermedad en todos los pacientes con hiperparatiroidismo normocalcémico.^{14,15}

Cuadro clínico

La ausencia de hipercalcemia no presupone que los pacientes estén asintomáticos. Se propone que la incidencia de litiasis podría ser similar a la que se reporta en el hiperparatiroidismo hipercalcémico (20%). En una serie de 34 pacientes con hiperparatiroidismo hipercalcémico, la manifestación clínica más frecuente fue la nefrolitiasis (35% de los casos), 18% tenía hipercalciuria, 18% osteoporosis y 6% condrocalcinosis.⁹ En otro grupo de pacientes con hiperparatiroidismo normocalcémico (media de edad: 59 años, 95% mujeres, 16% premenopáusicas), la osteoporosis fue el síntoma más frecuente (59%), 11% tenía fracturas por fragilidad y 14% tenía litiasis renal. Sin embargo, a diferencia del hiperparatiroidismo hipercalcémico, en el que la afectación ósea predominante fue en el radio, en este caso la osteoporosis lumbar (38%) y la femoral (41%) fueron más frecuentes que en el tercio distal del radio (22%).¹⁶

De manera similar al hiperparatiroidismo hipercalcémico, se encontraron alteraciones

metabólicas frecuentes en el hiperparatiroidismo normocalcémico. Comparados con controles, estos pacientes tienen un índice de masa corporal mayor, así como concentraciones más elevadas de glucosa, colesterol VLDL, colesterol LDL/HDL, triglicéridos y ácido úrico, y concentraciones más bajas de colesterol HDL.¹⁷

Diagnóstico

Se realiza con base en las concentraciones elevadas de la hormona paratiroidea, confirmadas al menos en dos ocasiones, en ausencia de hipercalcemia. Para el diagnóstico de hiperparatiroidismo primario con normocalcemia es fundamental descartar las causas de hiperparatiroidismo secundario. De éstas, la deficiencia de vitamina D es la causa más frecuente de hormona paratiroidea elevada y calcio sérico normal. Las concentraciones de 25-OH vitamina D deben ser superiores a 30 ng/mL. Además, existen datos que muestran que éstos son los valores de 25-OH vitamina D que permiten una mineralización adecuada del osteoide. Para ello puede ser necesario administrar vitamina D durante un periodo corto (dos o tres meses) hasta alcanzar la suficiencia de vitamina D. Si la hormona paratiroidea persistiera elevada y el calcio se mantuviera normal, tras descartar todas las posibles causas de hiperparatiroidismo secundario, puede realizarse el diagnóstico de hiperparatiroidismo primario con normocalcemia (Cuadro 1).^{9,18}

Tratamiento

El hiperparatiroidismo primario con normocalcemia se reconoció en 2009 por el tercer panel de trabajo internacional para el tratamiento del hiperparatiroidismo primario asintomático.⁶ Desde ese entonces, es poco el conocimiento acerca de la enfermedad y no es posible aplicar las guías para el tratamiento del hiperparatiroidismo primario. Sin embargo, se sugiere la vigilancia

Cuadro 1. Causas de hiperparatiroidismo secundario

Insuficiencia renal
Disminución de la síntesis de calcitriol
Hiperfosfatemia
Ingestión disminuida de calcio
Disminución en la absorción intestinal de calcio
Deficiencia de vitamina D
Cirugía bariátrica
Enfermedad celíaca
Enfermedad pancreática (malabsorción de grasa)
Pérdida renal de calcio
Hipercalciuria idiopática
Diuréticos de asa
Fármacos inhibidores de la resorción ósea
Bisfosfonatos
Denosumab
Síndrome del hueso hambriento

continua de las concentraciones séricas de calcio y de hormona paratiroidea y la densidad mineral ósea. Si el curso de la enfermedad evoluciona con disminución de la densidad mineral ósea, fracturas o litiasis renal, entonces se sugiere un abordaje quirúrgico, incluso en pacientes que tengan concentraciones normales de calcio.¹⁹

REFERENCIAS

1. Marocci C, Cetain F. Primary hyperparathyroidism. *N Engl J Med* 2011;365:2389-2397.
2. Rejnmark L, Vestergaard P, Mosekilde L. Nephrolithiasis and renal calcifications in primary hyperparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 2011;96:2377-2385.
3. Silverberg SJ, Lewiecki EM, Mosekilde L, Peacock M, Rubin MR. Presentation of asymptomatic primary hyperparathyroidism: proceedings of the Third International Workshop. *J Clin Endocrinol Metab* 2009;94:351-365.
4. Silverberg SJ, Bilezikian JP. "Incipient" primary hyperparathyroidism: a "forme fruste" of an old disease. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88:5348-5352.
5. Díaz Soto G, Julián MT, Puig-Domingo M, et al. Normocalcemic primary hyperparathyroidism: a newly emerging disease needing therapeutic intervention. *Hormones* 2012;11:390-396.
6. Bilezikian JP, Khan AA, Potts JT. Guidelines for the management of asymptomatic primary hyperparathyroidism: summary statement from the third international workshop. *J Clin Endocrinol Metab* 2009;94:335-339.
7. Lundgren E, Hagström EG, Lundin J, et al. Primary hyperparathyroidism revisited in menopausal women with serum calcium in the upper normal range at population based screening 8 years ago. *World J Surg* 2002;26:931-936.
8. Bilezikian JP, Silverberg SJ. Normocalcemic primary hyperparathyroidism. *Arq Bras Endocrinol Metabol* 2010;54:106-109.
9. Maruani G, Hertig A, Paillard M, Houillier P. Normocalcemic primary hyperparathyroidism: evidence for a generalized target-tissue resistance to parathyroid hormone. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88:4641-4648.
10. Cusano NE, Silverberg SJ, Bilezikian JP. Normocalcemic primary hyperparathyroidism. *J Clin Densitom* 2013;16:33-39.
11. Ross AC, Taylor CL, Yaktine AL, Del Valle HB. Dietary Reference Intakes for Calcium and Vitamin D. Washington (DC): Institute of Medicine, 2011; National Academies Press (US).
12. Martinez I, Saracho R, Montenegro J, Llach F. The importance of dietary calcium and phosphorous in the secondary hyperparathyroidism of patients with early renal failure. *Am J Kidney Dis* 1997;29:496-502.
13. Rao DS, Wilson RJ, Kleerekoper M, Parfitt AM. Lack of biochemical progression or continuation of accelerated bone loss in mild asymptomatic primary hyperparathyroidism: evidence for biphasic disease course. *J Clin Endocrinol Metab* 1988;67:1294-1298.
14. Gallagher JC, Nordin BE. Treatment with oestrogens of primary hyperparathyroidism in postmenopausal women. *Lancet* 1972;1:503-507.
15. Selby PL, Peacock M. Ethinyl estradiol and norethindrone in the treatment of primary hyperparathyroidism in postmenopausal women. *N Engl J Med* 1986;314:1481-1485.
16. Lowe H, McMahon DJ, Rubin MR, Bilezikian JP, et al. Normocalcemic primary hyperparathyroidism: further characterization of a new clinical phenotype. *J Clin Endocrinol Metab* 2007;92:3001-3005.
17. Hagström E, Lundgren E, Rastad J, et al. Metabolic abnormalities in patients with normocalcemic hyperparathyroidism detected at a population-based screening. *Eur J Endocrinol* 2006;155:33-39.
18. Calvi LM, Bushinsky DA. When is it appropriate to order an ionized calcium? *J Am Soc Nephrol* 2008;19:1257-1260.
19. Cusano NE, Silverberg SJ, Bilezikian JP. Normocalcemic primary hyperparathyroidism. *J Clin Densitom* 2013;16:33-39.