

## ESTUDI DE CASOS

# Hipercalcèmia per hiperparatiroidisme primari

*Hypercalcemia due to primary hyperparathyroidism*

**Emili Navalón Ramon**

Centre de Salut Ontinyent-II. València

**Correspondència**

Emili Navalón Ramon  
Sor Isabel de Villena, 29  
46819-NOVETLÈ (València)  
Tel.: 677 421 986 Fax: 96 291 94 51  
E-mail: emilinavalon@gmail.com

**Recibido:** 28 – I – 2016

**Aceptado:** 21 – III – 2016

doi: 10.3306/MEDICINABALEAR.31.01.43

## Resum

Es presenta el cas clínic d'un home de 58 anys amb l'antecedent de cirrosi hepàtica d'etiologia alcohòlica que presenta un quadre confusional agut atribuïble en principi a una descompensació de la seua hepatopatia, però en el qual quan es descarten altres possibles causes de la seua clínica, es descobreix un nou diagnòstic d'hipercalcèmia per hiperparatiroidisme primari, el que demostra com el clínic no ha d'acceptar d'immediat una explicació que sembla manifesta. L'hiperparatiroidisme primari és la causa més freqüent d'hipercalcèmia en pacients ambulatoris.

**Paraules clau:** hipercalcèmia, hiperparatiroidisme primari, cirrosi hepàtica

## Abstract

We present a case of a 58 year-old man with a history of alcoholic liver cirrhosis who presents an acute confuse state which is attributed to a decompensation of their liver. We discover a new diagnosis of hypercalcemia due to primary hyperparathyroidism when we are discarding other possible causes of this syndrome, which demonstrates how the clinician must not accept an explanation that seems immediately evident. The primary hyperparathyroidism is the most common cause of hypercalcemia in outpatients.

**Keywords:** hypercalcemia, primary hyperparathyroidism, liver cirrhosis

## Introducció

El quadre clínic que ens ocupa es tracta d'un episodi confusional agut atribuïble en principi a una descompensació de l'hepatopatia crònica del pacient, però que obliga a descartar-ne altres causes i evitar així el tancament prematur del diagnòstic.

## Cas clínic

El pacient referit en aquest cas és un home de 58 anys que consulta per un deteriorament progressiu de l'estat general, junt amb nàusees, vòmits, dificultat per a la marxa i per a la ingesta i confusió. Entre els seus antecedents personals s'ha de destacar una cirrosi hepàtica d'etiologia alcohòlica amb múltiples descompensacions —tant icterohidròpiques com encefalopàtiques— que l'han obligat a diversos ingressos hospitalaris, així com hipertensió arterial (HTA). Segueix tractament amb espirolactona (100 mg cada 12 h), furosemida (40 mg cada 24 h), verapamil/trandolapril (180/2 mg cada 24 h), vitamina B1/B6/B12

(250/250/0.5 mg cada 12 h), lactitol (10 g cada 12 h) y clometiazole (192 mg cada 24 h). En l'exploració el pacient apareix afebril, conscient i bradipsíquic. Presenta estigmes cutanis d'hepatopatia crònica i lesions per gratada. No existeix ascites valorable. Hi ha *flapping* i edemes amb fòvea en els membres inferiors. En les exploracions complementàries es troba una lleugera anèmia (hemoglobina de 12.8 g/l) amb macrocitosi (volum corpuscular mitjà de 107.9 fl) i un índex de Quick del 67%. En l'anàlisi bioquímica de la sang apareix una urea de 118 mg/dl, un potassi de 5.6 mEq/l, el sodi és de 133 mmol/l, la creatinina de 2.6 mg/ml i els enzims hepàtics, l'alaninaaminotransferasa i l'aspartataminotransferasa eren de 71 U/l i 154 U/l respectivament. Destaca un calci de 16.2 mg/dl. La radiografia de tòrax i el sediment d'orina són normals.

Per això, amb el diagnòstic de cirrosi hepàtica alcohòlica, encefalopatia hepàtica grau II-III/IV, insuficiència renal aguda, hiperpotassèmia lleu i hipercalcèmia a estudi, es remet el pacient a l'hospital per a ingrés.

Davant la persistència de la hipercalcèmia, es confirma amb la calcèmia corregida (=15.76). Per al diagnòstic

diferencial de la hipercalcèmia se sol·licita una tomografia axial computada (TAC) toracoabdominopelviària, nivells d'hormona paratiroidal (PTH en les seues sigles en anglés, *parathyroid hormone*), enzim convertit de l'angiotensina (ECA), antigen prostàtic específic (PSA en les seues sigles en anglés, *prostate-specific antigen*) i hormona estimuladora del tiroides (TSH en les seues sigles en anglés, *thyroid-stimulating hormone*), així com un proteïnograma.

La TAC informa d'un fetge de mides augmentades, sobretot el lòbul dret, d'aspecte inflamatori crònic amb la superfície lleugerament lobulada i sense lesions focals. En el pàncreas es troba una petita formació hipodensa a la cua compatible amb un pseudoquist. Hi ha una moderada esplenomegàlia i no s'hi veu líquid lliure. Tot això descarta l'origen tumoral de la hipercalcèmia. En l'anàlisi sanguínia destaquen els següents valors: àcid úric, 12 mg/dl; bilirubina total, 2.4 mg/dl; PSA, 0.22 ng/ml, que descarta un tumor prostàtic; TSH, 2.11 mU/l, que descarta un hipertiroidisme; proteïnograma normal, que descarta un mieloma; albúmina, 3.63 g/dl; ECA, 67 mU/ml, que descarta una sarcoidosi; i PTH intacta de 132 pg/ml, que dona el diagnòstic d'hiperparatiroidisme primari.

A partir d'aquest diagnòstic s'inicia un tractament amb àcid zoledrònic intravenós (iv) per a reduir la calcèmia. Es practica una gammagrafia amb tecneci 99 metaestable-sestamibi ( $^{99m}\text{Tc}$ -sestamibi) en què es detecta dipòsit d'activitat anormal aparentment sobre el pol inferior del lòbul tiroïdal dret, tant en fase precoç com en fase de rentatge (**figura 1**), que és compatible amb una patologia paratiroidal dreta. Una vegada corregida la calcèmia, amb el diagnòstic d'hipercalcèmia simptomàtica per hiperparatiroidisme primari, es deriva a Cirurgia per a la realització d'una paratiroidectomia.

## Discussió

Es parla d'hipercalcèmia quan les xifres de calci total són majors de 10.5 mg/dl. La seua prevalença es del 0.1-1% de la població, segons les sèries, augmenta amb l'edat i és més freqüent en dones (3:1), sobretot després de la menopausa. De fet, el 70% de casos nous són dones postmenopàusiques. Els mecanismes fisiopatològics d'instauració de la hipercalcèmia són tres: a) augment de la resorció per osteoclasts (90%), que és el cas de l'hiperparatiroidisme primari o de la hipercalcèmia tumoral; b) augment de l'absorció intestinal de calci, el que s'esdevé en malalties granulomatoses o limfomes; i c) disminució de l'excreció renal de calci, associat a l'ús de diürètics. Dins de l'etiologia de la hipercalcèmia s'hi distingeixen dos grans grups, les mitjançades per la PTH i les no mitjançades per aquesta (**taula I**). Entre les primeres destaca l'hiperparatiroidisme primari, que és la causa més freqüent d'hipercalcèmia en pacients ambulatoris i entre les segones, la hipercalcèmia tumoral, que

és la causa més freqüent d'hipercalcèmia en pacients hospitalitzats.

El més freqüent és que la hipercalcèmia tinga un curs asimptomàtic, però quan apareix clínica poden presentar-se signes i símptomes a qualsevol nivell: renals (nefrolitiasi, nefrocalcinosi, insuficiència renal, poliúria, nictúria amb deshidratació), gastrointestinals (nàusees, vòmits, anorèxia, pèrdua ponderal, restrenyiment, dolor abdominal, úlcera pèptica, pancreatitis aguda), ossis (osteoporosi, osteïtis fibrosa quística, pseudogota, condrocalcinosi, artritis, artràlgies), neuromusculars (cansament, dolor muscular), neuropsiquiàtriques (confusió, estupor, coma, depressió, ansietat, irritabilitat, psicosis), cardiovasculars (HTA, interval QT curt, arítmies, calcificacions valvulars) o altres (pruïja, queratopatia de franges).

En el maneig diagnòstic de la hipercalcèmia, en primer lloc s'ha de confirmar aquesta mitjançant el càlcul de la calcèmia corregida per a l'albúmina sèrica. Es considera hipercalcèmia quan els nivells superen els 10.5 mg/dl. Fins a 12 mg/dl es considera lleu. Entre aquest valor i 14 mg/dl, moderada i és greu quan supera aquest últim valor. Una vegada diagnosticada la hipercalcèmia s'ha de fer una anamnesi i un examen físic exhaustiu a la recerca de possibles causes, medicacions, etc. i mesurar la PTH intacta. Aquesta la podem trobar suprimida, normal o alta. En cas de trobar-la suprimida, s'ha de sol·licitar la proteïna relacionada amb l'hormona paratiroidal (PTHrP en les seues sigles en anglés, *parathyroid hormone related protein*) a la recerca de neoplàsies sòlides i altres marcadors tumorals (PSA, fosfatasa alcalina a la recerca d'osteòlisi, etc.). Si no es troben tumors, s'han de descartar altres endocrinopaties com l'hipertiroidisme (mitjançant la determinació de TSH), insuficiència adrenal (mitjançant el cortisol plasmàtic) o malalties granulomatoses (mitjançant el calciúria). Si s'obtenen uns nivells de PTH normals o alts, s'ha de sol·licitar la calciúria de 24 hores. Si aquesta és baixa, ens trobem davant una hipercalcèmia hipocalciúrica familiar (HHF). Si els valors en són normals estem davant un hiperparatiroidisme terciari i si en són baixos, es tracta d'un hiperparatiroidisme primari.

En el tractament de la hipercalcèmia aguda s'han de prendre, en primer lloc, una sèrie de mesures generals, com retirar medicacions afavoridores si n'hi haguera, evitar la immobilitat, corregir-ne la causa i procedir a la hidratació adequada del pacient. Després de tot açò, es procedeix a l'administració de furosemida iv i inhibidors de la resorció òssia, com ara bifosfonats iv (pamidronat, clodronat o zoledronat) i/o calcitonina de salmó intramuscular o subcutània. Quan la hipercalcèmia és deguda a malalties granulomatoses, intoxicacions per vitamina D o en alguns tumors, es fan servir corticoides com a inhibidors de l'absorció intestinal de calci. Però el tractament etiològic en el hiperparatiroidisme primari és la paratiroidectomia, que és el tractament d'elecció en tots els pacients simptomàtics (amb nefrolitiasi o ne-

frocalcinosi, amb malaltia òssia radiològica, amb malaltia neuromuscular clàssica, amb un episodi previ de crisi hipercalcèmica o amb hiperparatiroidisme familiar) i en tots els pacients asimptomàtics que tinguen una sèrie de criteris establerts en un consens de 1990, revisat el 2002 i novament el 2008 (taula II).

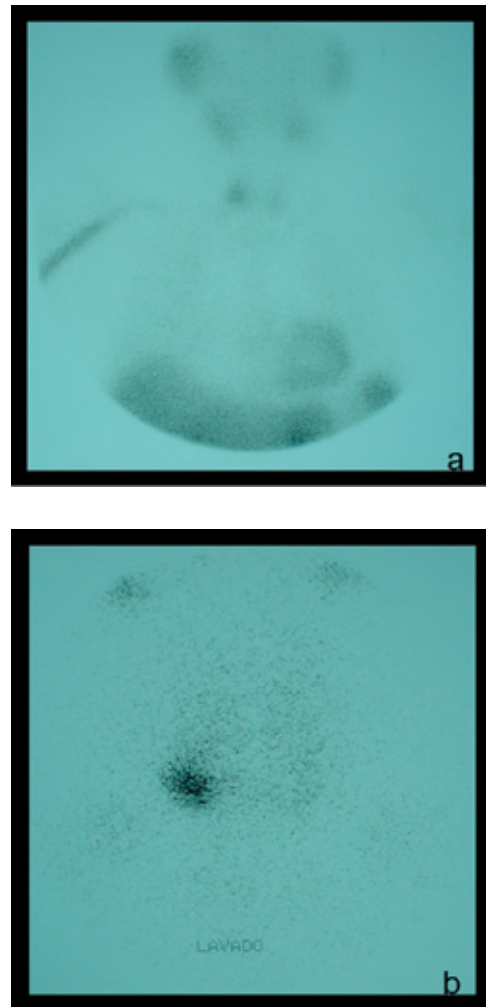
Taula I: Etiologia de la hipercalcèmia

ETIOLOGIA DE LA HIPERCALCÈMIA
<p><b>HIPERCALCÈMIA MITJANÇADA PER L'HORMONA PARATIROÏDAL (PTH):</b></p> <p><b>-Hiperparatiroidisme primari:</b>                      Adenoma esporàdic (80-85%).                      Hiperplàsia (15-20%).                      Carcinoma (~1%).                      Síndromes familiars:                      • Neoplàsia endocrina múltiple 1.                      • Neoplàsia endocrina múltiple 2A.                      • Hiperparatiroidisme primari familiar aïllat.                      • Hipercalcèmia hipocalciúrica familiar.</p> <p><b>- Hiperparatiroidisme terciari:</b> Les glàndules paratiroides continuen produint un excés de PTH, malgrat que el nivell de calci ha retornat al seu rang normal. Ocorre com a complicació d'un hiperparatiroidisme secundari crònic en la insuficiència renal o després d'un trasplantament renal.</p> <p><b>HIPERCALCÈMIAS NO MITJANÇADES PER LA PTH:</b></p> <p><b>- Tumoral:</b>                      Hipercalcèmia tumoral humoral o paraneoplàstica mitjançada per la proteïna relacionada amb la PTH (PTHrP), factor de creixement tumoral <math>\beta</math>-1 (TGF-<math>\beta</math>1), interleucina 1 (IL-1) o per secreció ectòpica de PTH: Tumors sòlids epidermoïdes de pulmó, de cèl·lules escamoses de cap i coll, esòfag, hipernefoma, ovari, cèrvix, colangiocarcinoma, VIPoma. Hipercalcèmia tumoral per osteòlisi local mitjançada o no per citocines:                      • Mieloma múltiple.                      • Limfomes.                      • Càncer de mamella.                      • Càncer de pulmó.                      • Càncer de pàncreas.</p> <p><b>- Malalties endocrines:</b>                      Hipertiroidisme.                      Insuficiència adrenal.                      Feocromocitoma.</p> <p><b>- Fàrmacs:</b> Diürètics tiazídics, liti, teofil·lina, sobredosi de vitamina D o dels seus metabòlits, síndrome de llet i alcalins, foscarnet, tamoxifèn.</p> <p><b>- Malalties granulomatoses:</b> Sarcoidosi, beril·liosi, granulomatosa induïda per parafina o silicona, malaltia de Wegener, granuloma eosinòfil, tuberculosi, candidosi, coccidioïdomicosi, lepra, histoplasmosi.</p> <p><b>- Miscel·lània:</b>                      Immobilitat prolongada per malaltia de Paget.                      Rabdomiòlisi.                      Intoxicació per manganès.</p>

Taula II: Indicacions quirúrgiques de l'hiperparatiroidisme primari asimptomàtic

INDICACIONS QUIRÚRGIQUES EN L'HIPERPARATIROIDISME PRIMARI ASIMPTOMÀTIC
<ul style="list-style-type: none"> <li>- Edat inferior a 50 anys.</li> <li>- Calci sèric major d'1 mg/dL per sobre del límit superior de referència.</li> <li>- Densitat òssia T-score menor de -2.5 desviacions estàndard en qual-sevol lloc i/o fractura prèvia per fragilitat.</li> <li>- Depuració de creatinina menor de 60 ml/min.</li> <li>- Absència de garantia d'un adequat monitoratge crònic.</li> </ul>

Figura 1: Gammagrafia amb <sup>99m</sup>Tc-sestamibi; a) fase precoç; b) fase de rentatge



## Conclusions

Malgrat els antecedents d'hepatopatia del pacient i tractar-se d'un quadre clínic compatible amb descompensació, va obligar a descartar altres causes de la clínica. És molt il·lustratiu de com el clínic no ha d'acceptar d'immediat una explicació que sembla clara. La hipercalcèmia pot produir una síndrome bigarrada que pot ser confosa amb molts altres processos. En aquest cas, la insuficiència renal aguda, la anorèxia, les nàusees, els vòmits, l'estat de confusió i estupor i la pruija van ser atribuïts a la hipercalcèmia simptomàtica. Cal recordar que davant qualsevol estat confusional és obligatori demanar els nivells de calcèmia. El diagnòstic d'hiperparatiroidisme primari està basat en la determinació de la PTH junt a proves d'imatge (gammagrafia), alhora que es descarten altres causes d'hipercalcèmia.

## Bibliografia

1. Bilezikian JP, Khan AA, Potts JT J; Third International Workshop on the Management of Asymptomatic Primary Hyperthyroidism. Guidelines for the management of asymptomatic primary hyperthyroidism: summary statement from the third international workshop. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009; 94:335-9.
2. Bilezikian JP, Potts JT Jr, Fuleihan Gel-H, Kleerekoper M, Neer R, Peacock M, et al. Summary statement from a workshop on asymptomatic primary hyperthyroidism: a perspective for the 21st century. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002; 87:5353-61.
3. Cabezas Agrícola JM. Hipercalcemia. *Medicine.* 2004; 9:1055-62.
4. Cabezas Agrícola JM, Cabezas-Cerrato J. Protocolo diagnóstico y terapéutico de la hipercalcemia. *Medicine.* 2004; 9:1077-9.
5. Castillo Núñez Y, Reza Albarrán A. Manejo del hiperparatiroidismo primario asintomático. *Rev Endocrinol Nutr.* 2009; 17:36-45.
6. Potts JT. Enfermedades de las glándulas paratiroides y otros procesos hipercálcemicos e hipocalcémicos. En: Braunwald E, Fauci AS, Kasper DL, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL (Eds): *Harrison. Principios de Medicina Interna*, Mc Graw Hill Interamericana, Madrid, 15ª ed., 2002; 2583-96.
7. Sklavenitis-Pistofidis R, Papaioannou O, Kotsa K. Primary hyperparathyroidism and the road to surgery: appraisal of the proceedings of the four international workshops (1990, 2002, 2008, 2014) on primary hyperparathyroidism. *Hormones (Athens)* 2015;14:201-10.
8. Spiegel AM. The Parathyroid glands, hypercalcemia, and hypocalcemia. En: Goldman L, Bennett JC (Eds): *Cecil. Textbook of Medicine*, WB Saunders Company, Filadèlfia, 21ª ed., 2000; 1400-4.
9. Taniagra ED. Hyperparathyroidism. *American Family Physician.* 2004; 69:333-9.