

Implicaciones del hiperparatiroidismo primario en Cirugía Ortopédica y Traumatología. Presentación de dos casos y revisión de la bibliografía

L. M. ROMERO MUÑOZ, J. DUART CLEMENTE, C. VILLAS TOMÉ

DEPARTAMENTO DE CIRUGÍA ORTOPÉDICA Y TRAUMATOLOGÍA. CLÍNICA UNIVERSITARIA DE NAVARRA.

Resumen. El hiperparatiroidismo primario es una patología en relación con el metabolismo del calcio con el resultado de niveles de calcio séricos elevados y un incremento en el nivel de hormona paratifoidea (PTH). Los pacientes suelen encontrarse asintomáticos al diagnóstico, basándose en un diagnóstico bioquímico, al observarse un nivel de calcio sérico elevado. Los avances en imagen, mediciones de hormona paratiroidea y la técnica quirúrgica permite un abordaje sin necesidad de la exploración de las cuatro glándulas paratiroideas. El objetivo de nuestro trabajo es realizar una revisión retrospectiva de pacientes afectos de hiperparatiroidismo primario en nuestro centro y mostrar su implicación en cirugía ortopédica y traumatología.

Implication of primary hyperparathyroidism in Orthopaedic surgery. Analysis of two cases and review of the literature.

Summary. Primary hyperparathyroidism is a generalized disorder of calcium metabolism resulting from abnormally high levels of serum calcium and an increased level of parathyroid hormone (PTH). Are most often diagnosed when routine biochemical testing shows an elevated serum calcium levels. Advances in imaging technology, intraoperative parathyroid hormone measurement, and surgical technique now allow parathyroidectomy to be performed using a focused approach without the absolute need of a four-gland exploration. We have done a retrospective revision of patients with hyperparathyroidism and his implication in orthopaedics surgery.

Correspondencia:
Dr. Luis M^a Romero
Pío XII 36
Pamplona, Navarra
E-mail: lmromero@unav.es

Introducción

El hiperparatiroidismo primario es una enfermedad relacionada con la alteración del metabolismo del calcio, en la cual se produce un incremento del nivel sérico de paratohormona (PTH), lo que estimula la resorción ósea y en consecuencia, una elevación del calcio sérico. En la mayoría de los casos está producido por un adenoma paratiroideo hiperfuncionante (80%-89%).

El cirujano ortopédico interviene ocasionalmente en el manejo de los pacientes afectos de esta enfermedad, ya

que presentan con frecuencia fracturas patológicas similares a las observadas en la osteoporosis y se presentan lesiones óseas específicas de esta patología (tumor pardo) que tienen un hiperparatiroidismo de base, siendo necesario de este modo el conocimiento de esta patología. El tratamiento etiológico del hiperparatiroidismo primario (paratidoidectomía) reduce la actividad resurtiva en el hueso, produciendo un incremento en la densidad ósea.

El objetivo de este trabajo es realizar una revisión de esta patología a través del manejo diagnóstico y terapéutico de los casos afectos de hiperparatiroidismo primario valorando: lesiones típicas, niveles séricos de calcio y fracturas patológicas. De este modo revisar una entidad frecuente en nuestro medio y que en ocasiones puede pasar desapercibida por el cirujano ortopédico.

Caso 1. Paciente mujer de 30 años, antecedentes de cólicos nefríticos de repetición, desde hace dos años presenta polidipsia y poliuria con nicturia (frecuencia de 6-7 veces/noche). Aqueja astenia y pérdida de peso de 5kg en los últimos 4 años.

Al año sufre una caída a nivel, siendo valorada en el servicio de urgencias observándose fractura de tibia proximal y peroné de pierna izquierda, clavícula derecha y humero distal izquierdo (Fig. 1 y 2).

La paciente fue valorada por el servicio de endocrinología, cirugía ortopédica y cirugía general, siendo diagnosticada de hiperparatiroidismo primario, asociando fracturas patológicas múltiples, también se observaron a nivel de la metafisis distal de fémur derecho y húmero en su metafisis proximal lesiones osteolíticas con bordes bien definidos sin alteración de la cortical, sugestivas de tumor pardo. Se le aconsejó tratamiento quirúrgico en un solo acto, mediante la resección de nódulo paratiroideo, reducción abierta y osteosíntesis de fractura de meseta tibial (Fig. 3A). Las otras fracturas fueron tratadas de manera ortopédica. La paciente presentó una evolución favorable con una resolución completa de los síntomas, consolidación total de las fracturas y desaparición de las lesiones óseas a nivel de fémur y húmero (Fig. 3B y 4).

Caso 2. Paciente varón de 19 años que acude a urgencias por sufrir entorsis de tobillo izquierdo al bajar las escaleras de su facultad hace una semana. Desde entonces refiere molestias con la marcha de largos recorridos y al correr, asimismo refiere aumento de volumen en



Figura 1: Radiografía anteroposterior de tibia en el que se muestra fractura patológica de tercio proximal de porción metafiso-diafisaria de tibia tras traumatismo banal.



Figura 2: Radiografía anteroposterior de clavícula derecha con fractura patológica en tercio medio de clavícula derecha.

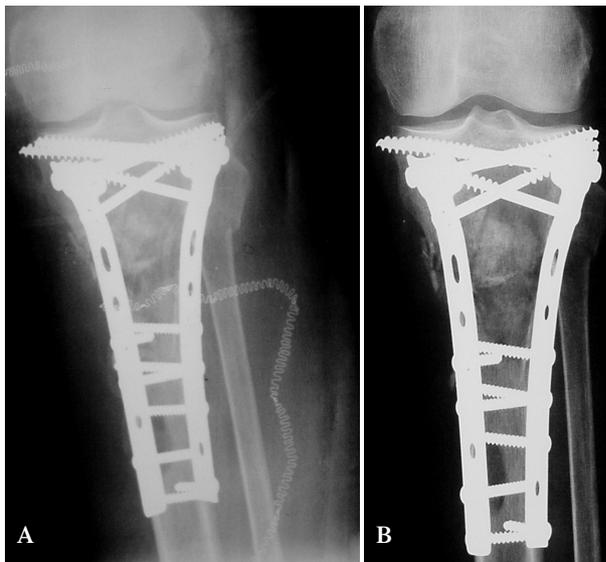


Figura 3:
A) Radiografías anteroposteriores de meseta tibial con osteosíntesis de fractura de meseta tibial mediante colocación de dos placas en T con aporte de injerto de cresta iliaca.
B) Radiografías anteroposteriores de meseta tibial con estado a los tres meses de la fractura, tras osteosíntesis y paratiroidectomía por hiperparatiroidismo primario.



Figura 4: Fractura patológica en tercio medio de clavícula tras traumatismo banal con evolución satisfactoria a los 4 meses tras paratiroidectomía.



Figura 5: Radiografía anteroposterior de tobillo en un varón de 19 años con lesión osteolítica en tercio distal de peroné con bordes bien definidos sin rotura de cortical ni reacción perióstica, tras entorsis de tobillo.



Figura 6: Radiografía anteroposterior de tobillo diez años después del legrado de la lesión y paratiroidectomía con resolución de la patología.

región perimaleolar externa en las últimas horas del día. Había estado en tratamiento médico con AINEs sin mejoría de su sintomatología.

A la exploración física del tobillo izquierdo presenta un discreto edema perimaleolar externo, con dolor a la palpación de tercio distal del peroné pero no a la palpación a nivel del ligamento peroneoastragalino anterior ni peroneocalcáneo. Se solicitó estudio de imagen mediante radiografía anteroposterior y lateral de tobillo donde se observó una lesión en tercio distal de peroné, características líticas, de bordes bien definidos, esclerosos, sin rotura de cortical y sin aumento de partes blandas, sin observarse reacción perióstica (Fig. 5). El estudio analítico solicitado presentaba un calcio sérico de 14 mg/dl y un fósforo sérico de 1.8 mg/dl junto con una fosfatasa alcalina de 120-140IU/L.

Se le realizó una Gammagrafía ósea con Tc 99, donde se observó una captación en tercio distal de peroné izquierdo y a nivel de paratiroides. A las dos semanas se le realizó biopsia de lesión lítica de tercio distal de peroné con la confirmación de hiperparatiroidismo primario. Con este diagnóstico se realizó el legrado del tumor pardo en tercio distal del peroné y posterior relleno de la cavidad con aloinjerto (Fig. 6)

Posteriormente una semana después se realizó la paratiroidectomía, en el estudio anatomopatológico se observó macroscópicamente una tumoración encapsulada de 3x2x1 en polo inferior lóbulo tiroideo, constituida microscópicamente por una proliferación difusa de célu-

las poligonales, de citoplasma granular y núcleo central, redondo e hipercromático. En algunas áreas se observaban moderada polimorfismo nuclear, pero sin existir mitosis, confirmando la presencia de adenoma de células principales de paratiroides. Tras un mes de la cirugía el paciente se mantenía normocalcémico (8,3 mg/dl) y fósforo de 3,6 mg/dl.

En los controles sucesivos el paciente evolucionó de manera satisfactoria sin presencia de recidiva clínica y con resolución completa de todos los síntomas.

Discusión

La primera persona en describir las lesiones óseas que luego probaron ser el resultado del hiperparatiroidismo fue Von Recklinghausen. Posteriormente fue Askanaazy quien en 1904 describió la asociación entre lesión ósea y adenoma paratiroideo¹. No llegaría hasta Fuller Albright la aportación de datos sobre la influencia de la hormona paratiroidea en el metabolismo del calcio y describir el hiperparatiroidismo por una displasia de las glándulas paratiroides, explicando la fisiología de la PTH en el metabolismo del hueso². Después de estas aportaciones el concepto de tumor paratiroideo causante de lesiones óseas evolucionó.

El hiperparatiroidismo primario es la causa más frecuente de hipercalcemia en el paciente ambulatorio. La incidencia de esta enfermedad en la población general es de 20 casos por cada 100 000 habitantes³. Más frecuente en mujeres y la incidencia se incrementa con la edad, siendo del 3-4% en mujeres menopáusicas⁴.

La etiología de la enfermedad sigue siendo incierta, aunque se ha relacionado con la exposición de radiación en el cuello durante la infancia y el uso crónico de litio. En la actualidad se investiga alteraciones del receptor de la vitamina D en las células paratiroides como causante de proliferación celular.

La asociación de más de una glándula envuelta es menos frecuente y está en asociación con neoplasias endocrinológicas múltiples MEN I (hiperparatiroidismo, adenomas pifofisarios, tumores endocrinológicos pancreáticos) y MEN II (carcinoma medular tiroideo, hiperparatiroidismo y feocromocitomas). Menos del 1% es causado por un carcinoma paratiroideo^{5,6}.

Más del 80% de los hiperparatiroidismos primarios son considerados asintomáticos al diagnóstico⁷. La presentación clínica de pacientes con hiperparatiroidismo sintomático no tienen una presentación clínica específica: nefrolitiasis (28%), alteración ósea (17%), fatiga (15%), alteraciones gastrointestinales (10%), alteración cognitiva (9%), asintomáticos (9%) y deshidratación

(3%). Los síntomas inespecíficos que se presentan en el hiperparatiroidismo como fatiga, dispepsia, mialgias, artralgias y alteraciones mentales son síntomas con alta incidencia en la población general y no pueden ser atribuidos al hiperparatiroidismo primario⁸. No obstante, los signos atribuibles al hiperparatiroidismo primario son más específicos de patología endocrina e incluyen alteración renal (nefrolitiasis y nefrocalcinosis), úlceras pépticas y pancreatitis.

Gracias a la medición de calcio sérico de rutina introducido en 1970, la gran mayoría de los pacientes son diagnosticados con antelación⁹. La gran mayoría de los pacientes tienen un calcio sérico total e ionizado elevado. La fosfatasa alcalina está elevada en algún paciente y el fósforo sérico suele estar disminuido. En la actualidad las técnicas de detección de PTH son muy sensibles y específicas, de esta manera debería medirse la PTH en todo paciente con un calcio sérico elevado.

En la hipercalcemia en ausencia de hiperparatiroidismo, la PTH está suprimida. En el hiperparatiroidismo primario, la PTH está elevada a pesar del nivel de calcio sérico. De esta manera el diagnóstico de hiperparatiroidismo primario se realiza bioquímicamente midiendo el calcio sérico y el nivel de PTH. En resumen el diagnóstico bioquímico del hiperparatiroidismo primario incluye la medición de calcio sérico total e iónico, PTH y excreción urinaria en 24 horas de calcio.

El sistema musculoesquelético es reflejo de la alteración en la homeostasis metabólica en el hiperparatiroidismo primario al manifestarse en estudios complementarios de imagen signos de resorción ósea y osificación osteoblástica por alteraciones bioquímicas (hipercalcemia, hipofosfatemia, aumento en la excreción urinaria de calcio y fósforo).

Los signos radiográficos más relevantes en pacientes afectados de hiperparatiroidismo primario son la osteopenia y resorción subperióstica. Esclerosis, existencia de tumores pardos (áreas radiolúcidas generalmente en huesos largos), condrocalcinosis, calcificación de partes blandas, calcificación vascular y osteoesclerosis son hallazgos de radiografía simple. En muchas ocasiones se asocia la posibilidad de ver fracturas patológicas y quistes óseos.

Las manifestaciones clínicas y el diagnóstico de hiperparatiroidismo primario son previas a la aparición de lesiones radiográficas, siendo estas más tardías en su presentación. En la mayoría de pacientes en los que se detecta un calcio sérico elevado, las radiografías de rutina pueden demostrar cambios específicos.

La resorción ósea es la forma predominante en radiografía simple en el hiperparatiroidismo primario siendo

no obstante la formación ósea otra forma de presentación. La resorción ósea periarticular, hallazgo más característico, se clasifica como subperióstico, subcondral, trabecular, endostal, intracortical, subligamentoso y subtendinoso. La resorción subperióstica es un signo clásico y signo radiográfico patognomónico del hiperparatiroidismo primario, pudiendo manifestarse en cualquier región del cuerpo, siendo las manos y los pies las localizaciones más afectadas. La acroosteolisis (resorción de las falanges distales) puede estar presentes¹⁰.

El cráneo es la segunda localización en frecuencia. La resorción trabecular craneal es frecuentemente vista como un cráneo en sal y pimienta¹¹. La resorción del hueso trabecular contribuye a la osteopenia difusa del hiperparatiroidismo. Otras localizaciones de resorción subperióstica incluyen la porción proximal de la tibia, fémur, húmero y clavícula.

Una gran variedad de técnicas de imagen han sido utilizadas, sin embargo, no juegan un papel prioritario en el diagnóstico de hiperparatiroidismo primario, no obstante son útiles en la localización preoperatoria de adenomas solitarios.

La ecografía es un método eficiente, no invasivo, y no requiere la inyección de contrastes. Sin embargo, al ser una prueba operador dependiente su sensibilidad varía de un 22% a un 80%¹². Aporta información detallada de relaciones anatómicas siendo más útil en la identificación de patología tiroidea que pueda coexistir con adenomas paratiroides. La localización de glándulas retroesofágicas, retrotraqueales, retroesternales es difícil al poder ser confundidas con nódulos tiroideos.

La técnica más comúnmente utilizada es la gammagrafía ^{99m}Tc con una sensibilidad en la detección de adenomas del 60% al 85%¹³. El resultado de la gammagrafía ha de correlacionarse con otro tipo de estudio de imagen debido a la gran cantidad de falsos positivos y negativos que produce la prueba.

En último lugar la resonancia magnética juega un papel como prueba complementaria útil especialmente para identificar glándula paratiroides ectópica.

La mayoría de las causas de hipercalcemia están asociadas con un nivel normal o disminuido de PTH, no obstante ciertas patologías han de ser excluidas antes del diagnóstico de hiperparatiroidismo primario, incluyendo: insuficiencia renal crónica, empleo de diuréticos tiazídicos, tratamiento con litio y la hipercalcemia hipocalciúrica familiar.

La paratiroidectomía es el único tratamiento definitivo en manos de un cirujano experimentado en patología endocrina en más del 95% de los casos, aliviando la sin-

tomatología predominante¹⁴. En pacientes con hiperparatiroidismo primario al que se someten a una paratiroidectomía, el resultado es un anormalización de los niveles bioquímicos y un aumento en la densidad ósea. En la mayoría de los pacientes asintomáticos sometidos a paratiroidectomía no se observa progresión tras la cirugía, siendo una cuarta parte los que progresan¹⁵.

Tras la paratiroidectomía, la reducción de fracturas se detecta al año y perdura durante 10 años. Hay estudios en los que demuestran que el paciente diagnosticado de hiperparatiroidismo primario e intervenido mediante paratiroidectomía tiene una posibilidad de no sufrir fracturas a los 10 años del 73%, siendo del 59% para los seguidos exclusivamente con observación¹⁶.

Cuando no hay indicación quirúrgica por incumplir criterios de exclusión o por motivos de comorbilidad, existe el tratamiento médico, en cual podemos dividir en dos grandes grupos:

- Antiresortivos que disminuyen el turnover óseo, divididos en estrogen-like compounds (estrogenos, contraceptivos oral y moduladores selectivos del receptor estrogénico (SERMs) bifosfonatos y calcitonina.
- Sustancias que intervienen en la secreción de PTH (cinacalcet)¹⁷.

Las indicaciones clásicas de la paratiroidectomía en pacientes con hiperparatiroidismo primario han sido tradicionalmente alteración ósea, cálculos renales, pancreatitis y úlceras pépticas. Actualmente con la incorporación de métodos de screening mediante test bioquímicos la ausencia de síntomas en los pacientes afectos es la norma. Los criterios de tratamiento en pacientes asintomáticos son¹⁸:

1. calcio sérico 1.0 mg/dl o mayor del rango de normalidad.
2. excreción de calcio urinario sobre 400 mg/24h;
3. Aclaramiento de creatinina por debajo de 30%;
4. Densidad ósea < 2.5 desviaciones standard por debajo de masa ósea óptima (T score <-2.5);
5. Menor de 50 años

Tras la paratiroidectomía se ha observado mejoría en ansiedad, depresión, memoria, alteraciones del sueño¹⁹ También se ha observado una mejoría en la densidad ósea, incluso en pacientes con hiperparatiroidismos leves²⁰. Algunos autores han demostrado la reducción de fracturas patológicas tras paratiroidectomía¹⁶.

Conclusiones

El diagnóstico del hiperparatiroidismo primario no debe pasar desapercibido por el cirujano ortopédico. El

paciente que presenta una fractura patológica, debe ser estudiado mediante serología cálcica, si se observa un calcio sérico elevado o signos radiográficos patognómicos de hiperparatiroidismo primario, está aconsejado la obtención de calcio total e iónico así como una PTH para obtener el diagnóstico.

En la última década, se han observado avances significativos en el manejo de esta patología, referentes a la mejoría de los métodos de imagen preoperatorios y técnicas quirúrgicas mínimamente invasivos en paratiroidectomía.

En pacientes que presenten fracturas patológicas y un adenoma hiperfuncionante de paratiroides (en los cuales se cumplan los criterios de tratamiento quirúrgico) se pueden realizar los dos procedimientos (tratamiento de las fracturas y paratiroidectomía) en un mismo acto quirúrgico. La paratiroidectomía corrige la endocrinopatía, mejorando a su vez el resultado del tratamiento ortopédico.

Bibliografía:

1. Doherty GM, Wells SA. The pituitary and adrenal glands. Sabiston DCJr, eds. Textbook of surgery. Philadelphia, Paris: WB Saunders Co. 1997. p. 647
2. Anonymous. Fuller Albright. *N Engl J Med*. 1970; 285:280-1.
3. Wermers RA, Khosla S, Atkinson EJ, et al. Incidence of primary hyperparathyroidism in Rochester, Minnesota, 1993-2001: an update on the changing epidemiology of the disease. *J Bone Miner Res* 2006; 21:171-7.
4. 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; 26:931-6.
5. Lenchik L, Sartoris DJ. Orthopedic aspects of metabolic bone disease. *Orthop Clin North Am* 1998; 29:103-34.
6. Velazquez-Fernandez D, Laurell C, Saqui-Salces M et al. Differential RNA expression profile by cDNA microarray in sporadic primary hyperparathyroidism (pHPT): primary parathyroid hyperplasia versus adenoma. *World J Surg* 2006; 30:705-13.
7. Eigelberger MS, Clark OH. Surgical approaches to primary hyperparathyroidism. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2000; 29:479-502.
8. Silverberg SJ. Diagnosis, natural history, and treatment of primary hyperparathyroidism. *Cancer Treat Res*. 1997; 89:163-81.
9. Wermers RA, Khosla S, Atkinson EJ, et al. Incidence of primary hyperparathyroidism in Rochester, Minnesota, 1993-2001: an update on the changing epidemiology of the disease. *J Bone Miner Res* 2006; 21:171-7.
10. Cooper KL. Radiology of metabolic bone disease. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1989; 18:955-76.
11. Genant HK, Heck LL, Lanzl LH, Rossmann K, Horst JV, Paloyan E. Primary hyperparathyroidism: a comprehensive study of clinical, biochemical, and radiographic manifestations. *Radiology* 1973; 109:513-24.
12. Gilat H, Cohen M, Feinmaesser R et al. Minimally invasive procedure for resection of a parathyroid adenoma: the role of preoperative high-resolution ultrasonography. *J Clin Ultrasound* 2005; 33:283-7.
13. Sharma J, Mazzaglia P, Milas M, et al. Radionuclide imaging for hyperparathyroidism (HPT): which is the best technetium-99m sestamibi modality? *Surgery* 2006; 140:856-63.
14. Edwards ME, Rotramel A, Beyer T et al. Improvement in the health-related quality-of-life symptoms of hyperparathyroidism is durable on long-term follow-up. *Surgery* 2006; 140:655-64.
15. Silverberg SJ, Shane E, Jacobs TP, Siris E, Bilezikian JP. A 10-Year Prospective Study of Primary Hyperparathyroidism with or without Parathyroid Surgery. *N Engl J Med* 2000; 342(2):144.
16. VanderWalde LH, Liu IL, O'Connell TX, et al. The effect of parathyroidectomy on bone fracture risk in patients with primary hyperparathyroidism. *Arch Surg* 2006; 141:885-9.
17. Vestergaard P. Current pharmacological options for the management of primary hyperparathyroidism. *Drugs* 2006; 66:2189-211.
18. Bilezikian JP, Potts JT Jr, Fuleihan Gel-H et al. Summary statement from a workshop on asymptomatic primary hyperparathyroidism: A perspective for the 21st century. *J Bone Miner Res* 2002; 17(suppl 2):N2-N11.
19. Dotzenrath CM, Kaetsch AK, Pflingsten H, et al. Neuropsychiatric and cognitive changes after surgery for primary hyperparathyroidism. *World J Surg* 2006; 30:680-5.
20. Silverberg SJ, Shane E, Jacobs TP, et al. A 10-year prospective study of primary hyperparathyroidism with or without parathyroid surgery. *N Engl J Med* 1999; 341:1249-1255.