

- MILTON MAZER. — J. A. M. A., 1942, 120, 364.
 NELIGAN, A. R. — Brit. Med. Jour., 1946, 1, 205.
 PARKES WEBER, F. — The Lancet, 1946, 2, 931.
 PIGUET, B. — Rev. Rhum., 1957, 24, 303.
 ROPES, M. W. y BAUER, W. — The New Engl. Jour. Med., 1945, 233, 678.
 ROTÉS QUEROL. — Rev. Esp. Reum., 1956, 6, 345.
 ROTÉS y LIENCE. — Anales Med., 1959, 45, 302.
 VILLIAUMEY, J. — Entretiens de Bichat. Méd., 1955, 435.
 WINGFIELD, A. — Brit. Med. Jour., 1945, 2, 205.
 WIRTSCHAFTER, Z. T.; WILLIAMS, D. W. y GULDEN, E. C. — Acta Med. Scand. 1955, 153, 119.

Servicio de Reumatología del Hospital Municipal de Ntra. Sra. de la Esperanza. (Jefe: Dr. R. DE DALMASES-GOSÉ.)

OSTEODISTROFIA FIBROSA GENERALIZADA DE RECKLINGHAUSEN POR HIPERPLASIA PRIMARIA DE LAS PARATIROIDES

A. FERNÁNDEZ-CRUZ, L. DAUFÍ,
 J. ROTÉS-QUEROL, P. BERNAT CRESPI

El hiperparatiroidismo puede ser causado por cualquiera de los siguientes tres tipos de alteraciones de las glándulas paratiroides:

- 1) *Adenoma* (de una o más glándulas paratiroides).
- 2) *Hiperplasia primaria* (de las cuatro paratiroides).
- 3) *Carcinoma* (de una de las paratiroides).

Recientemente SNAPPER (1) señala la frecuencia con que se dan estas distintas causas reflejada por las siguientes cifras: Desde 1925 fueron publicados unos 600 casos de hiperparatiroidismo por adenoma; 40 debidos a hiperplasia primaria y de 15 a 20 producidos por carcinoma paratiroideo.

El hiperparatiroidismo por hiperplasia de las glándulas paratiroides es una rareza. CASTLEMAN y MALLORY (2) son los únicos autores que aportan una casuística relativamente elevada de hiperplasia de células claras (5 casos sobre 25 hiperparatiroidismos), hecho calificado por WERNLY y BERDJIS-CHAMSI (3) de sorprendente dada la rareza de estos casos en la literatura europea (HANK (4), HELLSTRÖM y WAHLGREN (5)) y la propia americana (CAPPS (6)). En nuestro país no sabemos que se haya publicado ningún caso. No obstante, el conocimiento de esta posibilidad puede ser del mayor interés, puesto que la conducta terapéutica deberá ser bien distinta que en los demás casos.

El primer caso de hiperplasia de las cuatro paratiroides fue publicado en la literatura europea por BEYERINK (7), quien estudió un paciente con hipercalcemia variando entre 19,3 y 21 mg por 100, hipofosfatemia entre 2 y 2,5 mg por 100 e hipercalciuria. En la intervención halló un tumor paratiroideo del tamaño de un grano de café. El paciente murió al día siguiente. En la autopsia se hallaron otros tres tumores paratiroides del tamaño de un huevo de gallina, un huevo de paloma y un grano de café, respectivamente. Al reexaminar los cortes histológicos de los tumores paratiroides, se vio que éstos estaban formados exclusivamente por grandes células claras.

En 1935 CASTLEMAN y MALLORY (2) aportan algunos casos y consideran a la *hiperplasia de las células paratiroides una entidad patológica bien definida asociada a la clínica del hiperparatiroidismo primitivo*.

En 1938, ALBRIGHT, SULKOWITCH y BLOOMBERG (8) publican un estudio monográfico sobre la hiperplasia difusa de células claras, considerándola consecutiva a un trastorno hipofisario, aunque de esto no pudieron aportar ninguna prueba morfológica.

Actualmente se está de acuerdo en que el síndrome del hiperparatiroidismo es fundamentalmente el mismo, ya sea causado por un adenoma paratiroideo o por una hiperplasia difusa de las paratiroides.

La *diferenciación entre hiperplasia y adenoma* paratiroideo se establece a través de la *histología* de las paratiroides. El adenoma es fundamentalmente una proliferación local, aunque luego crezca desmesuradamente y eclipse el resto de la glándula normal; persiste siempre una fina capa de tejido normal y puede verse claramente separado del adenoma, en la superficie de la tumoración, debajo de la cápsula. Junto a esto WARREN y MORGAN (9) dejan bien establecido que existen unas características histológicas que permiten identificar el adenoma distinguiéndolo de la hiperplasia. Los adenomas presentan especies celulares múltiples, grandes diferencias de tamaño de unas a otras células, monstruosidades celulares y nucleares, epitelio en general mayor que el normal, se ven frecuentes amitosis y la arquitectura de la glándula es totalmente anormal y variada, con presencia de vasos en estado embrionario y linfangiectasias. En cambio, en la hiperplasia:

- 1) No se evidencia el carácter de focalidad, sino de difusión absoluta.
- 2) Uniformidad celular en cuanto a especie, predominio casi absoluto de células claras.
- 3) Uniformidad celular en cuanto a tamaño.
- 4) No existen células monstruosas, gigantes, etc.
- 5) No existen amitosis.
- 6) Los vasos y el estroma presentan el aspecto normal.

En uno u otro caso, esto es, en el adenoma o en la hiperplasia, la conducta terapéutica deberá ser distinta, pues en el primero basta con extir-

par la glándula paratiroides adenomatosa, aunque haya que explorar siempre las otras glándulas paratiroides por si hubiere otros adenomas en ellas; los adenomas múltiples parece que se dan en un 5 a un 10 por 100 de casos, y si hay adenomas extirparlos también.

En la hiperplasia, como que siempre participan en ella las cuatro paratiroides, habrá que reseca las tres paratiroides de más tamaño y una parte de la cuarta. CORE aconseja dejar sin extirpar sólo unos 80 mg de tejido paratiroideo. De no proceder de este modo se supone que el paciente continuará con síntomas de hiperparatiroidismo.

Creemos interesante describir nuestro caso porque en él, al hallar el cirujano una paratiroides del tamaño de un huevo de paloma, pensó en el adenoma y procedió a su extirpación sin esforzarse en la exploración de las otras paratiroides. El examen histológico posterior de la pieza extirpada mostró que se trataba de una hiperplasia. Hemos podido controlar el paciente a los 3, a los 6, a los 9 y a los 12 meses después de la intervención, lo que permite hacernos una idea del curso de la misma.

Observación. — 9-VI-1960. R. C. V. Mujer de 62 años de edad, soltera. Dedicada a las labores de su casa. Embarazo y parto normales. Dentición, deambulación, locución normales. Menarquía 14 $\frac{3-4}{29-30}$. Menopausia a los 43 años.

Sin antecedentes patológicos de interés. A los 48 años (hace 14 años) comienza a sufrir dolores articulares imprecisos y esporádicos, por lo que se la amigdalectomiza. Prosiguen estos dolores hasta hace 7 años, en que se hacen continuos, en rodillas, codos y región lumbar. En el transeurso de los cuatro últimos años, se han sumado dolores espontáneos y a la presión en bóveda craneana, de predominio parietal. También dolores en hueso sacro, crestas ilíacas, parrilla costal, más sobre las últimas costillas y en extremidades superiores e inferiores y más a lo largo de los huesos que en las articulaciones.

Hace un año, sufrió un ataque de dolor en región costolumbar derecha que apareció durante la noche y se irradió a vacío derecho.

Nunca ha presentado fiebre ni alteración del estado general. Ni vómitos, diarrea ni constipación.

Ha causa de sus dolores ha sido visitada por numerosos médicos que han establecido los más diversos diagnósticos, entre ellos el de neoplasia ósea, practicándosele tratamiento radioterápico sobre hueso ilíaco derecho.

En el momento de la primera visita, la paciente cojea visiblemente y se ve obligada a permanecer sentada o en cama a causa de sus dolores. Muy deprimida, debido a que conoce el diagnóstico que se le ha hecho de neoplasia.

Exploración: Paciente relativamente bien nutrida. Piel y mucosas con buena coloración. Faltan las piezas dentarias por exéresis masiva (profilaxis antirreumática). Lengua ligeramente saburral. Ligero aumento del tiroides. No se aprecian adenopatías cervicales, axilares ni inguinales.

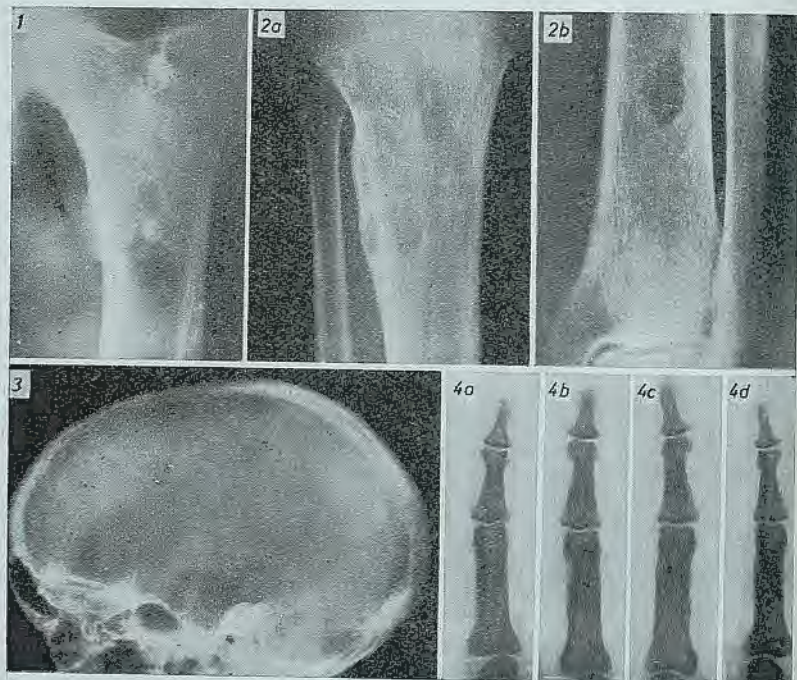
Aparato locomotor: Articulaciones extremidades superiores, normales. Articulaciones extremidades inferiores, normales. En el borde anterior del tercio superior de la tibia derecha se aprecia un engrosamiento nodular doloroso a la presión. También hay dolor difuso a la presión a lo largo de las diáfisis de los huesos de las extremidades inferiores y tarsos. No se aprecian signos inflama-

torios. Dolor a la presión sobre las últimas apófisis espinosas lumbares, sacras, y sobre crestas ilíacas.

Sistema nervioso: Tono y fuerza muscular, normales. Reflejos tendinosos, normales. Pupilas isocóricas con reacción normal a la luz y a la acomodación.

Abdomen: Se palpa un borde inferior hepático duro, a dos traveses de dedo por debajo del reborde costal. No se palpa bazo. Puntos pieloureterales negativos.

Aparato circulatorio: T. A. 15/9,5. Pulso normotenso, rítmico, 85 p. m. Corazón, ritmo y tonos normales. E. C. G. normal.



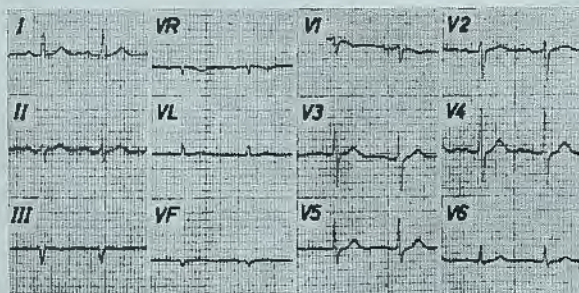
Datos de laboratorio: Eritrocitos, 4.374.000; leucocitos, 8.700; N. en banda, 3; polinucleares, 70; linfocitos, 25; monocitos, 1. V. S. G. 1.^a h.: 8, 2.^a h.: 19. Hanger, negativo; Weltman, 8. McLagan, 3 unidades. Biliburrina indirecta, 1,6 mg por ciento. Proteínas totales, 72,9 gr por ciento. Globulinas 24,3: α 10,8, β 5,4, γ 8,1. Wasserman. Meinicke y Kahn, negativos. Glucemia, 0,89 g por mil. Urea, 0,25 g por mil. Sedimento urinario, normal. Prueba de Van Slyke-M.B.C. = 48 cc. = 64 por ciento para un volumen de 4 cc. minuto. Calcemia: 14-VI-60, 13 mg. por ciento; 28-VI-60, 12 mg. por ciento. Fosforemia: 14-VI-60, 5 mg. por ciento; 28-VI-60, 3,5 mg. por ciento. Fosfatasas alcalinas: 14-VI-60, 5,1 U Bodansky; 28-VI-60, 4,8 U Bodansky. Fosfatasas ácidas: 14-VI-60, 1,7 U King-Armstrong. Calciuria: (paciente sometida a dieta de Snapper previa durante 36 horas) 700 mg en 24 horas (cifra normal hasta 200 mg).

Radiología: Se practican radiografías de todo el esqueleto. En ellas destaca

la presencia de una osteoporosis difusa generalizada en la que participan a la vez la esponjosa y la cortical. Esta se muestra, a tramos adelgazada y en otros desaparecida totalmente. La osteoporosis comprende las diáfisis y epífisis de huesos largos, así como los huesos planos. No se presentan deformaciones óseas.

Se observan áreas osteolíticas situadas en las diáfisis o metáfisis de las tibias, metáfisis del fémur (figura 1), hueso iliaco y costillas. Algunas de estas zonas osteolíticas están situadas en el centro de la medula diafisaria presentando un contorno neto pero sinuoso, con ausencia de reacción esclerosa. La situada en la costilla provoca un abombamiento de su cortical, pero sin rotura de la misma.

En la tibia izquierda (fig. 2a) se aprecia una zona osteolítica irregular en el seno cortical, produciendo un abombamiento de la misma. En el tercio inferior de la tibia derecha se aprecia una formación quística característica (fig. 2b). Una zona de osteolisis irregular se observa en el ángulo lateral de la meseta tibial derecha, alcanzando la región subcondral del cartilago articular.



También se observan alteraciones de la imagen radiológica que dan la impresión de erosiones de la corteza ósea en isquión, huesos ilíacos y manos.

Merecen descripción especial las imágenes de cráneo (fig. 3) y manos (fig. 4). En la primera, la osteoporosis toma la forma llamada por los franceses en nidos de gusanos y por los alemanes atrofia granulosa, siendo más evidente en la parte superior de la cúpula craneana. El diploe muestra un engrosamiento en toda su extensión, pero la misma atrofia granulosa disminuye la visibilidad de su lámina externa, por lo que dicho engrosamiento puede escapar a un examen superficial. En manos desaparece la diferencia entre cortical y esponjosa y existen abundantes erosiones subperiósticas a lo largo de las falanges, participando las diáfisis y los rebordes de la epífisis y la extremidad libre de las últimas falanges que en el dedo pulgar adopta la forma de bisel a expensas de su cara palmar.

Biopsia ósea: Se practica una biopsia ósea en cresta ilíaca. La preparación histológica muestra tejido óseo con extensa destrucción por tejido conjuntivo fibroso, con abundantes osteoclastos, con algunos depósitos de hemosiderina; pudiéndose establecer el diagnóstico de *osteodistrofia fibrosa*.

Intervención quirúrgica: Determinamos la exploración quirúrgica de las paratiroides de la paciente y la exéresis del posible adenoma, llevándose a cabo en el Servicio de Cirugía del profesor PIULACHS (28-VII-1960). Con la paciente bajo anestesia general, se practica una incisión transversal en región tiroidea de unos 7 cm. de longitud. Separados los planos aponeuróticos y musculares, se llega a abordar el tiroides, palpándose inmediatamente una prominencia nodular

tamaño de una yema de huevo. Se extirpa y se extrae una paratiroides de 32 gr. de peso. El resto del tiroides presenta aspecto y consistencia normales.

Estudio anatomopatológico de la paratiroides: Histológicamente estudiada, la pieza se nos presenta como una *hiperplasia de células claras*. Como se ve en la fig. 5, la estructura histológica es considerablemente por unas células, CC —células claras— de protoplasma claro, transparente, con la membrana bien delimitada gracias a la aparición en el interior de ellas de protoplasma con escasa afinidad tintorial, lo que les da el aspecto característico de "células vegetales". Los núcleos, redondos, densos, presentan grumos de cromatina bien patentes y son de un tamaño bastante uniforme. Dentro de este uniforme contingente de células claras se observan escasas *células principales*, CP, de color más oscuro y núcleo semejante al de las anteriores (fig. 6). Se ven con cierta abundancia imágenes que se han denominado en "tela de araña", TA (fig. 7), correspondientes a grupos de células oscuras, aplanadas por compresión. Son células principales que quedan comprimidas entre la masa celular hiperplasiada. Obsérvense asimismo vesículas coloidales, VC (figs. 5, 8 y 9), más o menos irregulares y de tamaño variable, limitadas por las propias células claras, que forman una pared que en algunos puntos se presenta como epitelio cúbico, E (figura 9). El contenido de estas vesículas es una substancia coloide característica de afinidad tintorial ácida. La parte superficial de la pieza presenta una cápsula de tejido conjuntivo, C (figs. 10 y 11).

El diagnóstico de hiperplasia se fundamenta en los siguientes puntos:

1. No se evidencia el carácter de focalidad, sino de difusión absoluta. Compruébese la ausencia de tejido normal no hiperplásico en la periferia de la tumoración (figs. 10 y 11).
2. Uniforme celular en cuanto a especie: predominio casi absoluto de células claras.
3. Uniformidad celular en cuanto a tamaño.
4. No existen células monstruosas, gigantes, etc.
5. No existen amitosis.
6. Los vasos y el estroma presentan el aspecto normal.

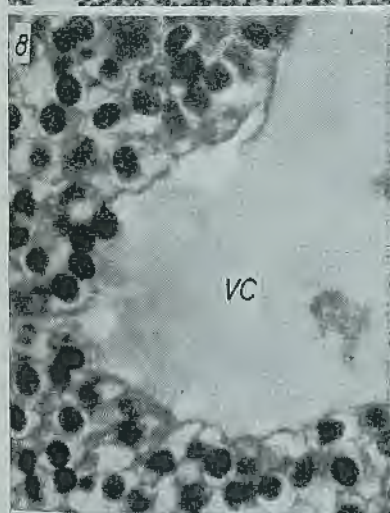
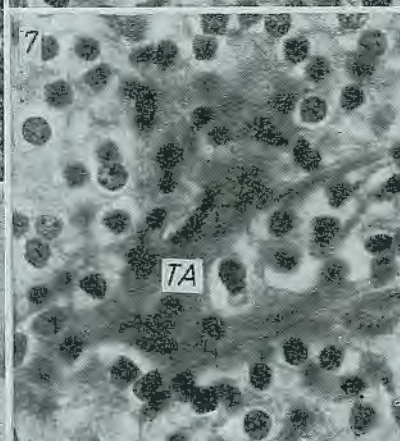
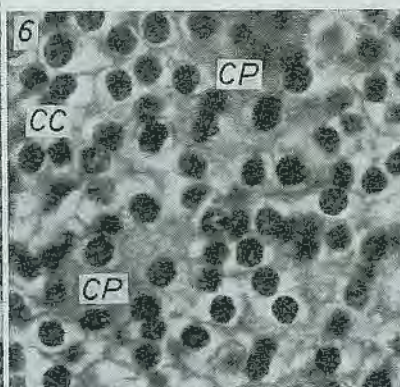
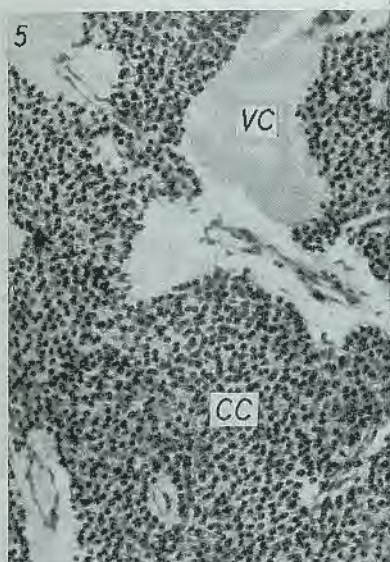
No hemos podido ver fibrosis, hialinosis ni calcificación intersticial, que se ven en hiperplasias de este tipo, como en el caso descrito por HANKE.⁴ a ser menos intensas a medida que pasaban los días, hasta desaparecer totalmente al cabo de un mes, pudiendo ser remitida la paciente a su hogar donde siguió tomando calcio por vía oral. Los dolores osteoarticulares habían mejorado, pero no remitido totalmente; la deambulación seguía siendo difícil.

Vemos de nuevo a la paciente a los cinco meses de intervención (I-XII-60). Han desaparecido los dolores óseos, persisten dolores de tipo estático en rodillas, costillas y columna vertebral. La paciente puede subir y bajar escaleras; salir a la calle pero afirma no encontrarse todavía recuperada. Ha ganado 7 Kg. de peso. T. A. 15,5/8. Calcemia, 0,10 gr. por mil.

Curso postoperatorio: La paciente presentó inmediatamente después de la intervención una oliguria muy acentuada de 24 horas de duración, y febrícula durante 3 días.

A las 24 horas de la intervención, la paciente aquejó parestesias en forma de finos pinchazos en manos y mejillas, a la vez que inició una contractura de miembros superiores. Se administró gluconato cálcico (12 g. al día *per os* v 2 g. vía endovenosa). La inyección de calcio y en menor grado las tomas por vía oral, le suprimieron las parestesias y contracturas que tendieron a reaparecer cuando llevaba 3 ó 4 horas sin tomar calcio. Estas molestias tendieron a desaparecer cuando llevaba 3 ó 4 horas sin tomar calcio. Estas molestias tendieron a desaparecer cuando llevaba 3 ó 4 horas sin tomar calcio. Estas molestias tendieron a desaparecer cuando llevaba 3 ó 4 horas sin tomar calcio.

Se practican nuevas radiografías de extremidades inferiores, pelvis y cráneo. Se observa en todas ellas una marcada recalcificación. La esponjosa es más variable. La compacta ha reaparecido en grandes trechos, siendo ahora bien defi-



nida. Las áreas de osteolisis persisten con las mismas dimensiones, pero son ahora más visibles por el mayor contraste con la esponjosa circulante ahora recalcificada. En el cráneo, la recalcificación es marcada, el punteado porótico ha disminuido en número, y el que queda aparece más visible por el contraste con el hueso circundante.

Las imágenes que sugerían erosiones subperiósticas están rellenándose por aparición en ellas de la trama ósea.

Calcemia, último examen (10-III-1961). 11 mg. por ciento. Fosforemia, 5,1 mg. por ciento. Fosfatasas alcalinas, 12 U. Bodansky.

COMENTARIO. — El diagnóstico de hiperparatiroidismo en nuestra paciente, queda plenamente comprobado. El cuadro clínico no ofrece particularidades que lo aparten de considerado como habitual. Debemos resaltar el largo período, 14 años, de dolores óseos y articulares sin aparición de signos fluxionares articulares y sin alteración de la V. S. G. ni afectación del estado general que, por otra parte, es característico de la enfermedad, lo que induce a pensar en el hiperparatiroidismo ante todo paciente que ofrezca un cuadro osteoarticular doloroso difícil de sistematizar y con las características descritas.

La hiperplasia es siempre difusa, alcanzando a las cuatro paratiroides (el aumento de tamaño puede ser de muy diverso grado de una a otra glándula paratiroidea). Al extirpar sólo una de las cuatro paratiroides hiperplásicas, teóricamente debe pensarse que las otras tres que quedan hiperplásicas siguen determinando una hipersecreción de hormona paratiroidea y por lo tanto, que la enfermedad se mantenga.

Es interesante señalar que la extirpación de una paratiroides de 32 g produjo una hipocalcemia con parestesias, contracturas y otros síntomas de tetania que sólo cedían a la administración de grandes dosis de sales de calcio.

Es lógico suponer que en el primer momento y después de la extirpación de una paratiroides hiperplásica se produjo un descenso de la fracción ionizada de la calcemia por debajo de lo normal. Las paratiroides restantes no lograron mantener la hiperfunción paratiroidea. La compensación del desequilibrio brusco, producido por la supresión de una masa importante de tejido glandular paratiroideo, condicionó la hiperfunción paratiroidea.

Por ahora la calcemia sigue normal, pero en cambio, la paciente no muestra una recuperación tan total como observamos en otro hiperparatiroidismo por adenoma después de la extirpación del mismo.

BIBLIOGRAFÍA

1. SNAPPER, I.—Bone Diseases in Medical Practice. Grune & Stratton. Nueva York y Londres, 1957.
2. CASTLEMAN, B. y MALLORY, T. B.—American J. Path., 11, 1, 1936.—Amer. J. Path., 13, 553, 1937.
3. WERNLY, M. y BERDJIS-CHAMSI, CH.—Les parathyroides humaines. Contribution à l'étude des hyperplasies et des adénomes. Benno Schwabe & Co. Basilea, 1947.
4. HANKE, H.—Arch. klin. Chir., 172, 366, 1933.
5. HELLSTRÖM, J. y WAHLREN, F.—Acta chir. scand. (Schwd), 91, 472, 1944.
6. CAPPS, R. B.—J. med. Sci., 188, 800, 1934.
7. BEYERINCK, C. W.—Citado por SNAPER (1).
8. ALBRIGHT, F.; SULKOWITCH, H. W. y BLOOMBERG, I.—Arch. Int. Med., 62, 199, 1938.
9. WARREN, S. y MORGAN, J. R. E.—Arch. of Pathol., 20, 832, 1935.
10. GREENWALD y GROSS.—J. Physiol., 79, 218, 1933.
11. ALBRIGHT, F.-J.—Clin. Invest., 7, 183, 1929.
12. WILDE.—J. Biol. Chem., 81, 65, 1929.
13. KLINGE.—J. Biol. Chem., 111, 641, 1935.
14. RONA y TAKAHASKY.—Bioche, Z., 12, 4, 1931.
15. FREUNDENBERG y GYÖRGYI.—Tetanie und Rachitis. Berlin.
16. RESA, R.; FERNÁNDEZ-CRUZ, A. y COLLAZO, J. A.—Extirpación de la zona del corpúsculo carotideo. I y II comunicación: Anales de Med. Int. III, 8, 675, 1934. III comunicación: Anales de Med. Int. IV, 3, 243, 1935.
17. COLLAZO, J. A.; RESA, R. y FERNÁNDEZ-CRUZ, A.—Hypercálcemische und antitetanische Wirkung der Extirpation der "Carotisdrüsenzone". Klin. Wsch., 21, 748, 1935.

Facultad de Medicina de Barcelona. Cátedra de Patología General y Propedéutica Clínica. (Prof. Dr. A. FERNÁNDEZ-CRUZ.)