

**Reyes García R, Triviño E, Quesada Charneco M**

Servicio de Endocrinología - Hospital Universitario San Cecilio - Granada

## Retos diagnósticos del metabolismo fosfocálcico en una misma paciente

Correspondencia: Rebeca Reyes García - Palas Atenea, 9 - 04009 Almería  
Correo electrónico: rebecarg@yahoo.com

Fecha de recepción: 27/02/2011

Fecha de aceptación: 16/04/2011

### Resumen

Presentamos el caso de una paciente intervenida de nódulo cervical en el contexto de una hipercalcemia moderada, con diagnóstico histológico de posible carcinoma de paratiroides, en el que la evolución posterior hizo replantear el diagnóstico.

**Palabras clave:** *hipercalcemia moderada, osteítis fibrosa quística, hiperparatiroidismo primario.*

## Diagnostic challenges in the phosphorus calcium metabolism in a female patient

### Summary

We present the case of a female patient who had an intervention in a cervical nodule in the context of moderate hypercalcemia, with a histological diagnosis of a possible parathyroid carcinoma, whose later development made it necessary to rethink the diagnosis.

**Key words:** *moderate hypercalcemia, osteitis fibrosa cystica, primary hyperparathyroidism.*

### Introducción

El diagnóstico del hiperparatiroidismo primario es cada vez más precoz debido a la determinación rutinaria de la calcemia. La hipercalcemia leve es su característica más frecuente, y la osteoporosis con predominio de afectación del hueso cortical el hallazgo óseo más común. Por contra, la afectación esquelética típica de esta enfermedad, la osteítis fibrosa quística, es hoy en día excepcional. Por ello la presentación de manifestaciones esqueléticas clásicas del hiperparatiroidismo puede plantear dudas y errores diagnósticos al clínico actual.

### Caso Clínico

Mujer de 49 años de edad, sin antecedentes personales ni familiares de interés salvo un episodio de litiasis renal hace dos años, que consulta en Atención Primaria por clínica cardinal de diabetes de un año de evolución (poliuria, polidipsia y discreta pérdida ponderal no cuantificada). Se realiza analítica con los siguientes resultados: glucemia basal, 130 mg/dl; calcio, 12 mg/dl (valores normales: 8,5-10,5); fosfatasa alcalina total, 2.260 U/l (valores normales: 98-279); por lo que se remitió al Servicio de Cirugía para valoración de la hipercalcemia. En la exploración física destacaba un

nódulo cervical adherido a planos profundos y con crecimiento hacia el mediastino. Se realizó gammagrafía con tecnecio sestamibi, que mostró captación a nivel de glándula paratiroides inferior derecha, motivo por el cual se decidió la intervención ante la sospecha de cáncer de paratiroides. Se realizó hemitiroidectomía derecha y extirpación de paratiroides inferior derecha, con resultado anatomopatológico de neoplasia secretora de parathormona (PTH) con fenómenos de microinvasión vascular y baja actividad proliferativa, junto a un tejido tiroideo sin alteraciones.

Tras la intervención es remitida al Servicio de Endocrinología para seguimiento. En ese momento la paciente cumplía criterios de obesidad (peso: 83 kg, talla: 1,54 m, IMC: 35 kg/m<sup>2</sup>), y presentaba, además, una diabetes tipo 2 de un año de evolución desde el diagnóstico, en tratamiento con dieta y ejercicio. Al realizar la anamnesis la paciente únicamente refería dolor de carácter mecánico en miembros inferiores y tórax, y tumoración sobre la tibia derecha de meses de evolución que había sido estudiada mediante radiología convencional y estaba pendiente de biopsia diagnóstica (Figura 1). Se completó el estudio con radiografía en otras localizaciones (Figura 2). Tras la intervención se realizaron diversas pruebas complementarias, con los siguientes resultados: bioquímica básica normal, salvo una hiperglucemia de 144 mg/dl; calcemia, 8,8 mg/dl (valores normales: 8,5-10,5); fósforo, 4 mg/dl (valores normales: 2,5-5); elevación de marcadores de remodelado óseo: fosfatasa alcalina total, 313 U/l (valores normales: 98-279), fosfatasa alcalina ósea, 62,1 ug/ml (valores normales: 7,5-33,7). La función tiroidea era compatible con hipotiroidismo subclínico, con TSH de 4,4 mUI/ml (0,4-4); elevación de PTH intacta (103 pmol/l; valores normales: 29-85); calciuria de 24 horas, normal; hemoglobina glucosilada (HbA1c): 5,5%; y excreción urinaria de albúmina, negativa.

Se realizaron, además: ecografía de paratiroides, que mostraba una masa sólida de 22 mm en localización paratiroidea izquierda compatible con recurrencia tumoral; gammagrafía ósea, con captación intensa en el tercio distal de tibia derecha y captación de menor intensidad en otras localizaciones; densitometría ósea, con valores de T-score femoral de -3,1 y T-score lumbar de -0,8, compatible con osteoporosis cortical.

Dada la evolución benigna del cuadro poco compatible con el diagnóstico inicial de carcinoma de paratiroides y la presencia de la lesión ósea, se revisó de forma conjunta el estudio anatomopatológico de la intervención junto a la biopsia de la tumoración tibial, con resultado final de posible osteítis fibrosa quística asociada a adenoma de paratiroides. Posteriormente, la paciente mantuvo cifras de calcemia normales con discreta elevación de los niveles de PTH intacta, un adecuado control metabólico de su diabetes con dieta y ejercicio, y una función tiroidea normal. Fue intervenida de la tumoración tibial derecha, con un resultado anatomopatológico de áreas de fibrosis y

adelgazamiento trabecular en relación con osteoporosis. En un control ecográfico posterior el tamaño de la lesión de paratiroides se había reducido, por lo que se mantuvo una actitud conservadora.

Durante el seguimiento la paciente permaneció asintomática con mejoría de las lesiones óseas, y mantuvo controles analíticos y exploraciones cervicales sin cambios durante un periodo de 6 años. En el seguimiento es diagnosticada de un tumor maligno de origen ginecológico, por lo que inicia tratamiento con quimioterapia con cisplatino y radioterapia. Posteriormente, presentó un episodio de parestesias peribucales y tetania, confirmando una hipocalcemia en varias determinaciones analíticas, por lo que se realiza de nuevo un estudio de metabolismo fosfocálcico con los siguientes resultados: calcio, 6,2 mg/dl (valores normales: 8,6-10,2); fósforo, 3,3 mg/dl (valores normales: 2,5-5); magnesio, 0,8 mg/dl (valores normales: 1,8-2,6); PTH intacta, 29,3 pmol/l (valores normales: 29-85); 25 OH vitamina D, 23,2 ng/ml; funciones hepática y renal, sin alteraciones. Tras valorar diferentes posibilidades, se establece el diagnóstico de hiperparatiroidismo funcional por hipomagnesemia secundaria al tratamiento con quimioterapia, y se inicia tratamiento con suplementos de magnesio oral, con buena evolución clínica y analítica.

## Discusión

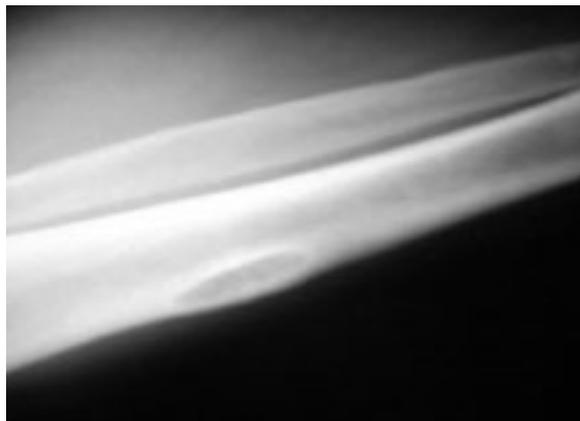
El diagnóstico del hiperparatiroidismo primario es cada vez más precoz debido a la realización de la calcemia en analítica de rutina, lo que hace que la afectación esquelética típica de esta enfermedad, la osteítis fibrosa quística, sea cada vez menos frecuente. La afectación ósea más frecuentemente asociada al hiperparatiroidismo en la actualidad es la osteoporosis, con afectación fundamentalmente a nivel de hueso cortical<sup>1</sup>. En ambas entidades suele ocurrir una remineralización tras la intervención del adenoma<sup>2-3</sup>.

El perfil analítico típico del hiperparatiroidismo primario es la elevación del calcio sérico, la parathormona, la fosfatasa alcalina y la calciuria, con niveles de fósforo normales o bajos. También se observa una elevación de los marcadores de remodelado óseo con una duración variable tras la cirugía<sup>4</sup>. Se ha descrito que entre un 11 y un 40% de los pacientes intervenidos de hiperparatiroidismo primario mantienen cifras elevadas de PTH durante el seguimiento posterior a pesar de una normalización de los niveles de calcio. Aunque la patogenia de este fenómeno no está bien aclarada, se han propuesto varias teorías. Así, la persistencia de cifras elevadas de PTH tras la cirugía podría constituir una respuesta compensadora transitoria que favorecería la remineralización ósea<sup>5</sup>. Otros autores han descrito la presencia de alteraciones de la función renal como causa de la elevación de PTH<sup>6</sup>, aunque estudios posteriores no confirman este hallazgo<sup>7</sup>. También debe considerarse la presencia de niveles bajos de vitamina D, hallazgo frecuente en diferentes grupos de población<sup>8</sup>.

Figura 1. Lesión en tibia sugerente de osteoclastoma



Figura 2. Radiografía de antebrazo que muestra lesión cortical



El hiperparatiroidismo mantenido puede producir deformidades esqueléticas severas y hemorragia, que conforman lesiones líticas llamadas "tumores marrones" debido al depósito de hemosiderina en su interior<sup>9</sup>. En la mayoría de los casos, el diagnóstico de estas lesiones se realiza en pacientes diagnosticados previamente de hiperparatiroidismo, aunque en ocasiones puede ser la primera manifestación de la enfermedad. El diagnóstico diferencial de esta lesión con otras lesiones óseas, como el osteoclastoma, puede plantear dificultades, aunque recientes avances en el campo de la inmunohistoquímica facilitan su diagnóstico<sup>10</sup>.

El carcinoma de paratiroides es una entidad poco frecuente, con una frecuencia estimada de 2,1% de los casos de hiperparatiroidismo<sup>11</sup>. Entre sus manifestaciones clínicas se encuentran una hipercalcemia marcada por encima de 14 mg/dl en la mayoría de los casos y cifras de PTH de 5 a 10 veces superiores a lo normal<sup>12</sup>. Al igual que en otros tumores endocrinos, es difícil establecer el carácter maligno de la lesión en función de los hallazgos histológicos. Las características anatomopatológicas típicas incluyen un patrón lobular separado por trabéculas fibrosas, alto grado de mitosis e invasión capsular y de vasos sanguíneos, aunque estos hallazgos pueden encontrarse en algunos adenomas. En este caso, los niveles de calcio y PTH intacta moderadamente elevados, su normalización tras la cirugía, y el curso asintomático posterior, hicieron replantear el diagnóstico anatomopatológico inicial.

Por último, la hipocalcemia es frecuente en los pacientes que reciben tratamiento con cisplatino. En el caso de la hipocalcemia hipomagnesémica parece ser resultado de la disminución de la secreción de PTH, así como de una mayor resistencia a la acción de éste a nivel óseo y renal, ambas causadas por la hipomagnesemia a través de un complejo mecanismo no totalmente aclarado<sup>13</sup>. Aunque la suplementación oral parece ser eficaz en el desarrollo de hipomagnesemia asociada a

cisplatino, no ofrece una protección completa frente al desarrollo de esta situación.

La singularidad de nuestro caso se encuentra en lo infrecuente del diagnóstico de hiperparatiroidismo primario con la presencia de lesiones óseas, así como el desarrollo de hipocalcemia hipomagnesémica como efecto secundario del tratamiento con cisplatino. Como conclusión, podemos decir que, aunque su incidencia haya disminuido debido al diagnóstico precoz del hiperparatiroidismo, la osteítis fibrosa quística debe incluirse en el diagnóstico diferencial de las lesiones óseas. Dado que las características anatomopatológicas típicas del carcinoma de paratiroides pueden encontrarse en algunos casos de adenoma, las manifestaciones clínicas iniciales y el curso evolutivo pueden ayudar al diagnóstico diferencial. Además, en paciente en tratamiento con cisplatino es probable que debieran realizarse controles analíticos para detectar la presencia de hipomagnesemia y otros trastornos, como la hipocalcemia.

## Bibliografía

1. Parisien M, Silverberg SJ, Shane E, Dempster DW, Bilezikian JP. Bone disease in primary hyperparathyroidism. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1990;19:19-34.
2. Silverberg SJ, Gartenberg F, Jacobs TP, Shane E, Siris E, Staron RB, et al. Increased bone mineral density after parathyroidectomy in primary hyperparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 1995;80:729-34.
3. Kulak CA, Bandeira C, Voss D, Sobieszczyk SM, Silverberg SJ, Bandeira F, et al. Marked improvement in bone mass after parathyroidectomy in ostitis fibrosa cystica. *J Clin Endocrinol Metab* 1998;83:732-5.
4. Seibel MJ, Gartenberg F, Silverberg SJ, Ratcliffe A, Robins SP, Bilezikian JP. Urinary hydroxyproline cross-links of collagen in primary hyperparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 1992;74:481-6.
5. Mandal AK, Udelsman R. Secondary hyperparathyroidism is an expected consequence of parathyroidectomy for primary hyperparathyroidism: a prospective study. *Surgery* 1998;124:1021-7.
6. Lundgren E, Rastad J, Ridefelt P, Juhlin C, Akerstrom G, Ljunghall S. Long term effects of parathyroid operation

- on serum calcium and parathyroid levels in sporadic primary hyperparathyroidism. *Surgery* 1992;112:1123-9.
7. Westerdahl J, Valdemarsson S, Lindblom P, Bergenfelz A. Postoperative elevated serum levels of intact parathyroid hormone after surgery for parathyroid adenoma: signs of bone remineralization and decreased calcium absorption. *World J Surg* 2000;24:1323-9.
  8. Holick MF. Vitamin D deficiency. *N Engl J Med* 2007; 357:266-81.
  9. Neyser JS, Postma GN. Brown tumor of the mandible. *Am J Otolaryngol* 1996;17:407-9.
  10. Guenther R, Krenn V, Morawietz L, Dankof A, Melcher I, Schaser KD, et al. Giant cell tumors of the bone: molecular profiling and expression analysis of Ephrin A1 receptor, Claudin 7, CD52, FGFR3 and AMFR. *Pathol Res Pract* 2005;201:649-63.
  11. Obara T, Fujimoto Y. Diagnosis and treatment of patients with parathyroid carcinoma: An update and review. *World J Surg* 1991;15:738-44.
  12. Wynne AG, van Herdeen J, Carney JA, Fitzpatrick LA. Parathyroid carcinoma: Clinical and pathologic features in 43 patients. *Medicine* 1992;71:197-205.
  13. Rude RK. Magnesium metabolism and deficiency. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1993;22:377-95.