

HIPERPARATIROIDISMO PRIMARIO

El hiperparatiroidismo primario (HPTP) es una endocrinopatía relativamente frecuente, debida a una hipersecreción autónoma de PTH, lo que provoca anomalías específicas en el metabolismo fosfocálcico (básicamente hipercalcemia e hipofosfatemia) y afectación ósea, renal y de otras partes del organismo, en grado variable. La determinación rutinaria de la calcemia ha permitido diagnosticar numerosos pacientes con hipercalcemia más o menos asintomática debida a HPTP, que antes pasaban desapercibidos; de hecho el HPTP es la causa más frecuente de hipercalcemia en los pacientes ambulatorios. En EE UU la incidencia del HPTP es de 250-500 casos por millón de habitantes/año y su prevalencia del uno por mil. Aparece en todos los grupos de edades, pero es raro en niños y adolescentes, en cuyo caso suele deberse a un síndrome hereditario. El HPTP es más frecuente a partir de la quinta década de la vida y afecta tres veces más a las mujeres que a los hombres, de manera que en postmenopáusicas su prevalencia puede ser del 2% y en mujeres de más de 65 años puede alcanzar una incidencia de 2000 casos por millón/año. Se dispone de pocos datos epidemiológicos que valoren la posible influencia racial o ambiental (dieta, insolación etc) sobre la incidencia de esta enfermedad, aunque el HPTP tiende a afectar más gravemente al hueso en presencia de deficiencia de vitamina D.

ETIOPATOGENIA

El HPTP se debe en el 80% de los casos a un adenoma benigno. Los adenomas habitualmente se originan a partir de cualquiera de las cuatro paratiroides, más frecuentemente en las inferiores, pero en un 10% de los casos se encuentran en una glándula ectópica o en una quinta glándula (retroesofágica, intratiroidea, intratímica o mediastínica). Se han descrito pacientes con varios adenomas, pero es poco frecuente. La adenomatosis paratiroidea quística es una enfermedad hereditaria rara en la cual los adenomas son quísticos y la hipercalcemia es severa y puede recurrir años después de extirpar el adenoma, debido a la aparición de nuevos tumores en las otras glándulas, que previamente eran normales. Menos de un 20% de los casos de HPTP se deben a hiperplasia de las cuatro glándulas. La hiperplasia paratiroidea puede aparecer esporádicamente, aunque en muchas ocasiones se trata de un hiperparatiroidismo familiar aislado o

formando parte de alguno de los síndromes de neoplasias endocrinas múltiples (NEM). El HPTP es la endocrinopatía más frecuente del síndrome de NEM tipo 1, donde tiende a aparecer al final de la segunda década y a los 40 años su penetrancia se aproxima al 100%. Por el contrario, en el síndrome de NEM tipo 2A es el trastorno endocrino menos común, se desarrolla más tardíamente, después de la tercera década, y su penetrancia suele ser inferior al 25%. El síndrome de NEM tipo 2B no se acompaña de HPTP. Menos del 1% de todos los casos de HPTP se deben a un carcinoma funcionante de las paratiroides. La mayoría de los carcinomas paratiroides son funcionantes, suelen producir hipercalcemia severa, y metástasis locales y a distancia. Se ha demostrado la existencia de algunos carcinomas originados en tejidos no paratiroides (ovario, tumores neuroectodérmicos, etc) con secreción ectópica de PTH auténtica, aunque ésta es una causa muy infrecuente de hipercalcemia tumoral. La sustancia que con mayor frecuencia es responsable de la hipercalcemia humoral tumoral es el péptido relacionado con la PTH (PRPTH) de producción tumoral.

Las glándulas paratiroides responsables de un HPTP combinan, en diversos grados, dos trastornos: una excesiva masa de células secretoras (excesiva proliferación celular) y una menor supresibilidad de su secreción por el calcio extracelular (elevación del "calciostato" o concentración de calcio sérico que las paratiroides tienden a mantener). El primer fenómeno es más importante en la hiperplasia y el segundo en los adenomas. Cuando la masa celular paratiroidea es grande, aunque las células individualmente respondan a la hipercalcemia bajando adecuadamente la secreción de PTH, existe una secreción mínima no supresible por gramo de tejido y en conjunto se produce más PTH de la necesitada. En el caso de la elevación del "calciostato" el tumor crece hasta alcanzar una masa celular capaz de mantener las cifras elevadas de calcio que le marca su "calciostato" y a partir de ahí se detiene el crecimiento del tumor.

Los adenomas de paratiroides son tumores monoclonales que surgen a partir de anomalías del DNA de las células paratiroides normales (Tabla 2). En un pequeño número de casos estas anomalías se deben a irradiación previa del cuello. El periodo silente desde la irradiación hasta la aparición clínica de la enfermedad es de más de 30 años. Aparecen adenomas paratiroides en 4-11% de los pacientes irradiados. La curva dosis-respuesta no está bien definida, pero el riesgo parece mínimo con dosis inferiores a 300 rads y puede llegar al 66% con dosis superiores a 1.200 rads. También es posible que todas aquellas situaciones que producen una

estimulación crónica de la actividad paratiroidea (hiperplasias paratiroideas policlonales de la insuficiencia renal crónica, deficiencia de vitamina D, hipercalciuria renal), así como determinados polimorfismos del gen del receptor de la vitamina D o del receptor del calcio extracelular faciliten el desarrollo posterior de un adenoma, que puede acabar segregando PTH en cantidades superiores a las necesarias para cumplir su función homeostática. Se ha demostrado que en un 25% de los adenomas paratiroideos esporádicos hay una mutación somática (no heredada) homocigota en el gen de la menina, un antioncogén localizado en el cromosoma 11q13. La menina inhibe los efectos del factor de transcripción JunD. El síndrome de NEM tipo 1 se debe en la gran mayoría de los casos a la presencia de una mutación inactivadora de este gen, heredada de uno de los progenitores. En algunos carcinomas de paratiroides también se ha identificado la pérdida del antioncogén RB1 (de retinoblastoma) en el cromosoma 13q. Se está investigando el papel de la pérdida de otros antioncogenes, especialmente en hiperparatiroidismos familiares no debidos a NEM tipo 1. Por otro lado, en algunos adenomas paratiroideos (hasta el 20%) se ha demostrado la existencia de un reordenamiento del DNA de uno de los cromosomas 11, que afecta al gen de la PTH. La región 5' reguladora del gen de la PTH aparece separada de la región codificadora de la hormona y se traslada a las proximidades del protooncogén PRAD1 (de "parathyroid adenoma 1"), al que activa para que produzca de forma no regulada la proteína que este codifica normalmente. Dicha proteína, la ciclina D1, regula el ciclo de la división celular, y su excesiva expresión produce la proliferación celular. Diversas mutaciones activadoras del protooncogén RET, localizado en el cromosoma 10, banda q11.2, que codifica un receptor de membrana con actividad tirosinacinasasa, son las responsables de los síndromes de NEM tipo 2A y 2B. No se han identificado mutaciones en los genes del sensor extracelular de calcio o del receptor de la vitamina D en los tumores paratiroideos. El hiperparatiroidismo familiar asociado a tumores de mandíbula se debe a la mutación inactivadora de un antioncogén localizado en el cromosoma 1q24, que se hereda con carácter autosómico dominante. Finalmente en un carcinoma ovárico productor de PTH se ha demostrado la existencia de un reordenamiento del DNA que afecta a la región 5' reguladora del gen de la PTH, que normalmente impide de transcripción de dicho gen en los tejidos no paratiroideos. La aparición de DNA extraño en esta zona permite la expresión del gen de la PTH en un tejido en el que normalmente está reprimido.

ANATOMÍA PATOLÓGICA

Los adenomas paratiroideos secretores pueden estar constituidos por células principales (con mucho lo más frecuente), células oxífilas (lo más infrecuente) o una mezcla de ambas. Más rara vez se trata de lipoadenomas (tumores más grandes y blandos que los adenomas, constituidos por tejido adiposo que contiene nidos de células paratiroideas funcionantes dispersas en su interior). Los adenomas pueden pesar desde 100 mg hasta 20 g. En los adenomas paratiroideos pueden encontrarse atipias celulares e incluso imágenes de mitosis. Su peso suele ser mayor en las hipercalcemias severas y cuando hay afectación ósea. La hiperplasia paratiroidea habitualmente afecta en la mayoría de los casos a las células principales. Existe una forma clásica en la que aumenta claramente el tamaño de las cuatro glándulas (especialmente de las inferiores), una forma pseudoadenomatosa en la que crecen preferentemente una o dos glándulas, mientras que las otras presentan un crecimiento mínimo, aunque histológicamente son anormales (esta forma de hiperplasia puede diagnosticarse erróneamente de adenomas múltiples) y también se describe una forma de hiperplasia oculta en la que el tamaño de las cuatro glándulas aparentemente es normal, pero las cuatro paratiroides están constituidas por células secretoras compactas, con ausencia de tejido adiposo. Menos frecuente es la hiperplasia de células claras (puede suponer el 1% de todos los HPT), en la que las células tienen un aspecto de citoplasma vacío debido al acúmulo de vacuolas secretorias en su interior. A veces resulta difícil diferenciar histológicamente un adenoma de una hiperplasia (especialmente de la forma pseudoadenomatosa). Generalmente se consideraba que la existencia de un área de tejido paratiroideo normal comprimido fuera de la cápsula del tumor era diagnóstico de adenoma, pero esto puede verse también en la hiperplasia pseudoadenomatosa y además los adenomas grandes pueden no acompañarse de tejido normal extratumoral. Para excluir hiperplasia, además de extirpar la glándula patológica, debe hacerse una biopsia de otra glándula aparentemente normal. El seguimiento de muchos años demuestra que, pese a todo, casos inicialmente diagnosticados de adenoma en realidad eran hiperplasias de evolución asincrónica. El carcinoma de paratiroides puede ser palpable en la mitad de los casos. Se trata de un tumor duro y adherido a las estructuras cercanas, con frecuentes mitosis e invasión capsular y vascular.

FISIOPATOLOGÍA

La hipersecreción de PTH acelera la remodelación ósea, lo que produce un balance de calcio negativo para el hueso, al menos al inicio de la enfermedad. Histológicamente se aprecia aumento en el número de unidades de remodelación, aumento de la actividad osteolítica osteocítica y osteoclástica con resorción ósea generalizada o localizada (quistes óseos, tumores pardos), aumento del osteoide no mineralizado (debido al alto recambio óseo), fibrosis peritrabecular y medular (debida al aumento de fibroblastos), y, menos frecuentemente, osteoesclerosis. Los estudios histomorfométricos del hueso en los casos con HPTP asintomático demuestran pérdida preferente de hueso cortical, mientras que el hueso trabecular está preservado e incluso puede aumentar. Las células diana de la PTH son los osteoblastos, los cuales a través de mediadores químicos como el RANKL (ligando del receptor activador del factor NF-KB) activan los osteoclastos, que carecen de receptores para la PTH.

En el riñón la PTH aumenta la reabsorción tubular distal de calcio, disminuye la reabsorción de fosfato y de bicarbonato, y activa la producción de calcitriol. Los niveles altos de calcitriol aumentan la absorción intestinal de calcio, por lo que existe un hiperaflujo exógeno de calcio al organismo. La entrada de calcio al líquido extracelular, procedente en distinta proporción del intestino, del hueso y del riñón es la responsable de la hipercalcemia. Aunque la reabsorción tubular de calcio está aumentada, aparece hipercalciuria en muchos casos, ya que el exceso de calcio filtrado a consecuencia de la hipercalcemia supera la capacidad de reabsorción del túbulo. De todas maneras, la calciuria es menor de la que se esperaría para el grado de hipercalcemia, si se compara con las hipercalcemias en las que la PTH está suprimida. La disminución de la reabsorción tubular de fosfatos explica la tendencia a hiperfosfaturia e hipofosfatemia. La disminución de la reabsorción de bicarbonato produce una acidosis metabólica hiperclorémica ligera y un descenso en la citraturia. La asociación de hipercalciuria, hiperbicarbonaturia e hipocitraturia aumenta el riesgo de litiasis renal cálcica.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Debido al pequeño tamaño de las paratiroides, el HPTP no se presenta como nódulo en el cuello. Las manifestaciones dependen por un lado de la hipercalcemia y por otro de la afectación de los principales órganos diana de la PTH, y varían, dependiendo del grado de hipersecreción de la PTH, desde la hipercalcemia ligera asintomática con fases de normocalcemia, de evolución crónica, hasta la "tormenta paratiroidea", caracterizada por una hipercalcemia extrema, de evolución aguda, pasando por un grupo de enfermos con hipercalcemia moderada sintomática. El HPTP asintomático representa en la actualidad más del 50% de los enfermos. La "tormenta paratiroidea" es muy infrecuente.

La hipercalcemia altera la capacidad del túbulo renal para concentrar la orina, lo que produce poliuria y polidipsia compensadora. Si el enfermo no repone las pérdidas urinarias mediante la ingestión de líquidos se produce una deshidratación. El descenso del volumen circulante aumenta la reabsorción de sodio y calcio en el túbulo proximal, de manera que estos iones se retienen. Si el filtrado glomerular llega a bajar, empeora aún más la hipercalcemia, ya que la excreción urinaria de calcio desciende drásticamente. La hipercalcemia es también responsable de las manifestaciones digestivas (náuseas, vómitos, dispepsia, aumento de la incidencia de úlcera péptica y pancreatitis aguda, dolor abdominal, estreñimiento), neuromusculares (pérdida de memoria y de capacidades intelectuales, alteraciones emocionales, depresión, alteraciones de la conciencia, que pueden llegar al coma en las hipercalcemias graves, debilidad muscular proximal, etc.), cardiovasculares (hipertensión arterial, alteraciones en el ECG, como acortamiento del intervalo QT, hipertrofia de ventrículo izquierdo) y de las derivadas del depósito metastásico de sales de calcio (prurito, conjuntivitis, queratopatía en banda, tendinitis calcificante, condrocalcinosis, nefrocalcinosis, calcificaciones vasculares, pulmonares, miocárdicas, etc). Es posible que algunas de estas manifestaciones se deban, en parte, a un efecto tóxico directo de la PTH sobre los distintos tejidos. La úlcera péptica en el HPTP puede estar mediada por la hipergastrinemia secundaria a la hipercalcemia, aunque también puede deberse a la presencia de un síndrome de Zollinger-Ellison asociado al HPTP en el contexto de un síndrome de NEM tipo I. El mecanismo por el que aumenta la incidencia de hipertensión arterial en el HPTP no se conoce (la hipercalcemia puede aumentar la sensibilidad de los vasos a los agentes vasoconstrictores o activar el eje renina-angiotensina-aldosterona, pero

tras la paratiroidectomía la hipertensión arterial no suele desaparecer). La hipertrofia del ventrículo izquierdo del HPTP se debe en parte a la hipertensión arterial, pero también se ha comprobado en normotensos, donde es reversible tras la paratiroidectomía, lo cual indica que puede deberse a un efecto directo de la hipercalcemia o de la PTH. La debilidad muscular del HPTP se considera secundaria a una lesión neuropática, ya que las biopsias de músculo revelan una atrofia de las fibras tipo II, y el EMG suele mostrar un patrón compatible con denervación. Estas anomalías desaparecen tras la paratiroidectomía. La incidencia de ciertos cánceres, colelitiasis, gota, seudogota, insulinoresistencia y anemia puede estar aumentada en el HPTP.

La afectación renal del HPTP es mucho menos frecuente en la actualidad (5-10% de los casos) de lo que era hace años, cuando sólo se diagnosticaban los casos sintomáticos, en los que se encuentran complicaciones renales en más del 50% de los pacientes. El HPTP aumenta el riesgo de que aparezca litiasis renal cálcica recidivante. La tendencia a la litiasis es mayor en los pacientes con cifras más altas de calcitriol, probablemente porque se produce hiperabsorción intestinal de calcio e hipercalciuria en mayor medida. También puede aparecer nefrocalcinosis, que, a su vez, puede llevar a la insuficiencia renal.

La afectación ósea del HPTP habitualmente es asintomática y sólo se diagnostica en los estudios radiológicos o densitométricos. Rara vez provoca dolor óseo, deformidades esqueléticas o fracturas patológicas sobre áreas quísticas u osteoporóticas. El hallazgo radiológico más precoz es la resorción subperióstica que se localiza típicamente en el borde radial de la segunda y tercera falanges y en el extremo distal de las clavículas (se difuminan los bordes normalmente nítidos de la cortical de estos huesos). Este signo es muy característico del hiperparatiroidismo. La afectación del hueso cortical del cráneo produce la imagen "en sal y pimienta". En ocasiones se pierde la lámina dura de las raíces de los dientes, aunque éste no es un dato específico. En los casos de HPT con afectación ósea grave (Osteitis fibrosa quística de von Recklinghausen) se observan imágenes de destrucción ósea localizada en la cortical de los huesos largos o en la mandíbula, que pueden ser debidas a quistes óseos verdaderos o a tumores pardos. Los quistes están rellenos de líquido, mientras que los mal llamados osteoclastomas o tumores pardos (no son tumores, sino una consecuencia del efecto de la PTH sobre el hueso) pueden confundirse en ocasiones con tumores de células gigantes del hueso, debido a la cantidad de osteoclastos activados que albergan en su interior. Los tumores pardos se remineralizan y esclerosan tras la

paratiroidectomía, a diferencia de los quistes que permanecen igual (Figura 1). Otras veces el HPTP se manifiesta como osteoporosis (aplastamientos vertebrales, fracturas de huesos largos). Muy rara vez aparece osteoesclerosis lumbar o pélvica. En los casos sin afectación radiológica del hueso la absorciometría permite detectar una masa ósea baja, con disminución preferente en el área distal del radio (hueso cortical), intermedia en la cadera (hueso cortical y trabecular) y mucho menor en las vértebras (hueso trabecular). La pérdida de hueso en los casos asintomáticos, no parece ser progresiva, al menos en estudios a medio plazo.

El HPTP neonatal es una forma muy rara de presentación de la enfermedad. En su forma extrema se caracteriza por hipercalcemia muy severa en el periodo neonatal que produce hipotonía muscular marcada, anorexia, estreñimiento y distrés respiratorio asociado a hipomineralización ósea generalizada, fracturas patológicas múltiples en las metáfisis de los huesos largos y tórax deformado. Se debe a generalmente a hiperplasia paratiroidea. Más de la mitad de los casos graves mueren antes de un año si no se tratan mediante paratiroidectomía total. Aparece en los niños homocigotos para el gen anormal de la hipercalcemia hipocalciúrica familiar (ver abajo). Debe diferenciarse este cuadro del hiperparatiroidismo neonatal transitorio de los hijos de madres con hipocalcemia durante el embarazo, que también puede provocar una enfermedad ósea hiperparatiroidea.

La aparición de HPTP durante el embarazo es rara. El HPTP aumenta el riesgo de aborto y de hipocalcemia neonatal, por hipoparatiroidismo neonatal transitorio secundario al excesivo aporte de calcio que ha recibido el feto durante el embarazo. El tratamiento más eficaz es la paratiroidectomía, que conviene hacer en el segundo trimestre del embarazo.

DIAGNÓSTICO

La asociación de hipercalcemia crónica con las manifestaciones clínicas óseas o renales es virtualmente diagnóstica de HPTP, pero en la actualidad muchos pacientes presentan una hipercalcemia ligera totalmente asintomática o con síntomas inespecíficos (debilidad muscular, depresión, hipertensión arterial), que se detecta casualmente al hacer un perfil bioquímico general, de manera que el problema que se plantea en estos casos es el del diagnóstico diferencial de la hipercalcemia. La hipovitaminosis D puede enmascarar la presencia de un HPTP, produciendo normocalcemia asociada a signos radiológicos de hiperparatiroidismo. Al corregir la deficiencia de vitamina D aparece la hipercalcemia.

Las causas más frecuentes de hipercalcemia son el HPTP y el cáncer, que en conjunto suponen el 90% de los casos. El HPTP se suele encontrar en pacientes ambulatorios con hipercalcemia ligera estable durante años, mientras que en el cáncer la hipercalcemia es más marcada, de evolución subaguda, acompañada de síntomas específicos del tumor o de deterioro del estado general. La exploración física del cuello habitualmente no detecta anomalías en el HPTP, ya que las lesiones responsables no suelen ser palpables debido a su pequeño tamaño, excepto los adenomas grandes o algunos carcinomas. Generalmente cuando se palpa un nódulo en el cuello en un paciente con HPTP suele deberse una enfermedad tiroidea coincidente, más que al proceso paratiroideo.

El diagnóstico del HPTP se establece por los datos de laboratorio. Una hipercalcemia aislada debe confirmarse en, al menos, una segunda determinación, y, si es posible, conviene medir además el calcio ionizado, que, en el caso del HPTP, suele estar más claramente elevado que el calcio total. El fósforo inorgánico en sangre puede estar en el rango bajo de la normalidad o claramente descendido. El magnesio sérico está en el rango normal-bajo. Los parámetros que valoran la remodelación ósea, tanto los que indican actividad osteoblástica (fosfatasa alcalina, especialmente su fracción ósea u osteocalcina), como los que indican actividad osteoclástica (fosfatasa ácida resistente a tartratos, hidroxiprolina urinaria o piridinolina-desoxipiridinolina), suelen estar claramente elevados en los casos de franca afectación ósea, con cambios marginales en el resto de los casos. Estas alteraciones no son específicas de HPTP, ya que sólo indican aumento del recambio óseo (se pueden ver p. ej. en el hipertiroidismo). La concentración sérica de 25

hidroxicolecalciferol suelen ser normal-baja (la PTH alta acelera su metabolismo) y la de 1,25 dihidroxicolecalciferol suele ser normal-alta (por activación de la 1α -hidroxilasa renal debida a la PTH alta). Suele haber una discreta acidosis hiperclorémica, por lo que se ha otorgado valor diagnóstico al Índice Cloremia/Fosfatemia, que estaría aumentado (>33) en la hipercalcemia debida a exceso de PTH, pero este parámetro es poco sensible y específico. En orina la calciuria se encuentra en el rango normal-alto o claramente elevada, y la fosfaturia suele estar elevada. De los distintos índices que valoran el efecto de la PTH sobre el manejo tubular de fosfatos, el más útil es el TmP/GFR (Reabsorción tubular máxima de fosfatos/Tasa de filtración glomerular), que equivale al Umbral de fosfatos. El TmP/GFR puede calcularse a partir de las determinaciones de fosfatos y creatinina en sangre y orina, utilizando el nomograma elaborado por Bijvoet y cols. El TmP/GFR está descendido en el HPTP mientras que en el hipoparatiroidismo está aumentado. Este índice, aunque es sensible para diagnosticar el HPTP, es poco específico, ya que en la hipercalcemia humoral del cáncer el PRPTH, que tiene los mismos efectos que la PTH sobre el túbulo renal, también lo descende. De manera similar se comporta la determinación del AMPc urinario (total o nefrogénico), que suele estar elevada tanto en el HPTP como en la hipercalcemia humoral del cáncer, al expresar el efecto de la PTH o del PRPTH sobre el túbulo renal.

El diagnóstico definitivo de HPTP se establece mediante la demostración de hipercalcemia asociada a niveles elevados de PTH en sangre. En la actualidad se dispone de diversas técnicas que miden sólo la PTH activa, 1-84 o intacta, evitando la interferencia de metabolitos inactivos. Una hipercalcemia con PTH intacta superior a la normalidad es característica del HPTP; sin embargo existen aislados enfermos con HPTP en los que las cifras de PTH caen dentro del rango de la normalidad, pero esa PTH en realidad no está adecuadamente suprimida por la hipercalcemia (debería ser muy baja). La PTH intacta en el HPTP disminuye en respuesta al calcio oral o intravenoso y se eleva en respuesta a la hipocalcemia inducida por calcitonina, EDTA o citrato, lo que indica que los mecanismos de regulación de la secreción de PTH funcionan correctamente, pero a un nivel más alto del normal. La localización anatómica preoperatoria de la glándula afectada puede hacerse mediante gammagrafía con sestamibi, que suele localizar la posición de los adenomas, aunque es menos útil en las hiperplasias, pero algunos autores no la consideran necesaria si el cirujano es experto; sin embargo en los

casos en los que una exploración quirúrgica previa no fue capaz de identificar la paratiroides anormal es muy conveniente localizar la lesión antes de reoperar.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

En general el hallazgo de una PTH alta diferencia al HPTP de las otras causas de hipercalcemia. Sin embargo, la hipercalcemia asociada al uso de tiacidas o litio puede presentar unos niveles altos de PTH, de manera que se debe suspender la medicación y repetir las determinaciones 3 meses después para confirmar o excluir el HPTP. La Hipercalcemia hipocalciúrica familiar también debe diferenciarse del HPTP (ver abajo).

Debe considerarse el diagnóstico de HPTP en las litiasis renales cálcicas recidivantes, donde deben hacerse determinaciones seriadas de calcio buscando la presencia de fases de hipercalcemia alternando con normocalcemia. También debe excluirse el HPTP en las osteoporosis, ya que es en mujeres postmenopáusicas donde aparece más frecuentemente la enfermedad. La displasia fibrosa poliestótica puede confundirse radiológicamente con una osteitis fibrosa quística, pero no se acompaña de hipercalcemia ni de cifras altas de PTH. Algunas formas de pseudohipoparatiroidismo pueden presentar imágenes radiográficas de osteitis fibrosa quística, con datos bioquímicos de recambio óseo acelerado y PTH alta, pero con hipocalcemia. La condrodistrofia de Jansen se debe a mutación activadora del receptor tipo 1 de la PTH, se hereda con carácter autosómico dominante, afecta a niños y se caracteriza por extremidades cortas, hipercalcemia ligera y PTH baja.

TRATAMIENTO

El tratamiento definitivo es quirúrgico. Si existe hipercalcemia importante debe corregirse antes de operar, para lo que se puede utilizar zoledronato o cinacalcet. Si el paciente está asintomático y no cumple criterios para indicar cirugía se debe establecer revisiones periódicas. El uso de cinacalcet mejora la calcemia pero no parece tener efectos sobre el hueso a medio plazo. Los bisfosfonatos orales mejoran la pérdida de hueso, pero no tanto como la cirugía.

HIPERCALCEMIA HIPOCALCIÚRICA FAMILIAR

La hipercalcemia hipocalciúrica familiar, también llamada hipercalcemia familiar benigna, generalmente es un trastorno asintomático, caracterizado por hipercalcemia discreta, hipocalciuria relativa (la calciuria es baja para la hipercalcemia simultánea) y cifras de PTH inapropiadamente normales o ligeramente elevadas. Se hereda con carácter autosómico dominante con alta penetrancia (prácticamente del 100% a todas las edades para los heterocigotos). Esta enfermedad puede ser responsable del 2% de los casos de hipercalcemia asintomática.

ETIOPATOGENIA

El gen responsable de esta enfermedad se localiza en la mayoría (pero no en todas) las familias estudiadas en el cromosoma 3q2. Este gen codifica un sensor del calcio extracelular que se expresa en paratiroides, corteza y médula externa del riñón, tiroides y ciertas áreas del cerebro. En condiciones fisiológicas, cuando la calcemia se eleva, la interacción del calcio con el sensor produce una inhibición de la secreción de PTH. Las mutaciones que se han identificado en este gen disminuyen la capacidad de las células paratiroides para detectar la concentración extracelular real de calcio, por lo que aumentan la producción de PTH y mantienen unas cifras de calcio superiores a las normales (elevación del "calciostato"). Es posible que mutaciones en otros genes produzcan el mismo cuadro clínico (en una familia el gen defectuoso se localizó en el brazo corto del cromosoma 19).

FISIOPATOLOGÍA

Los mecanismos de retroalimentación Ca-PTH funcionan normalmente en estos pacientes, pero manteniendo un nivel de calcio superior al normal. Cuando se infunde calcio intravenoso las paratiroides responden bajando la producción de PTH; inversamente, si se infunde EDTA, aumenta la producción de PTH. Además de la anomalía de las paratiroides existe un trastorno en la función tubular renal, caracterizado por un aumento en la reabsorción tubular de calcio y magnesio. Este trastorno es específico del túbulo proximal, independiente de la PTH y probablemente secundario a la disfunción del sensor del calcio en estas células.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Esta enfermedad habitualmente se presenta como una hipercalcemia asintomática desde la infancia, aunque algunos pacientes pueden referir cansancio, debilidad muscular, trastornos mentales, cefalea, artralgias o polidipsia. Rara vez puede aparecer una grave pancreatitis recidivante. No se producen las manifestaciones típicas del HPTP (óseas, renales, gástricas). Los rarísimos individuos homocigotos desarrollan un hiperparatiroidismo neonatal grave, debido a la incapacidad absoluta de sus paratiroides para detectar las cifras de calcio extracelular.

DIAGNÓSTICO

Una hipercalcemia asintomática familiar, que comienza en la infancia o juventud, sin complicaciones óseas ni renales, es muy sugestiva de esta enfermedad. La hipercalcemia generalmente es inferior a 12 mg/dl y puede disminuir con la edad. El fósforo sérico está descendido, en cifras similares a las del HPTP. El magnesio sérico se encuentra en cifras altas de la normalidad o claramente superiores a las normales, a diferencia del HPTP en el que tiende a estar en cifras bajas de la normalidad, aunque las variaciones individuales son importantes. Los otros iones suelen ser normales, aunque puede haber un acidosis hiperclorémica discreta como en el HPTP. El aclaramiento de creatinina es normal. La hipocalciuria es un dato característico de este proceso, aunque pueden encontrarse cifras similares de calciuria de 24 hs en los pacientes con un HPTP típico. El índice aclaramiento de calcio/ aclaramiento de creatinina generalmente discrimina la mayoría de los

pacientes con esta enfermedad (está reducido a cifras inferiores a 0.01 a diferencia de lo que ocurre en el HPTP). El manejo tubular del magnesio es similar al del calcio, presentándose una hipomagnesuria relativa. El manejo tubular del fosfato es similar al del HPTP. La concentración sérica de PTH es inapropiadamente elevada para la hipercalcemia, aunque no necesariamente superior al rango normal. El AMPc urinario y el calcitriol sérico suelen ser normales. Los parámetros de remodelación ósea están en cifras altas de la normalidad. La radiología y la cuantificación de la masa ósea son normales. El tamaño de las paratiroides suele ser normal o todo lo más discretamente aumentado de forma difusa. Lógicamente, cuando se diagnostica un caso debe hacerse un estudio familiar para identificar todos los miembros afectados.

TRATAMIENTO

No existe tratamiento médico. La paratiroidectomía subtotal provoca tan sólo un descenso transitorio de calcio, ya que el tejido paratiroideo restante se hiperplasia y vuelve a mantener la calcemia en cifras altas. La paratiroidectomía total provoca un hipoparatiroidismo definitivo. Por todo ello la paratiroidectomía está contraindicada en los sujetos con hipercalcemia asintomática. Por el contrario, la paratiroidectomía total es obligada para los raros casos que presentan hipercalcemia severa o asociada a pancreatitis recidivante, así como para los homocigotos.