

Notas clínicas

SEVERE ACUTE PANCREATITIS IN A PREGNANT WOMAN WITH PRIMARY HYPERPARATHYROIDISM

The incidence of primary hyperparathyroidism during pregnancy is very low. Eighty percent of patients are asymptomatic and an association with acute pancreatitis is fairly uncommon. When hyperparathyroidism is discovered during pregnancy, management is influenced by the degree of hypercalcemia, gestational age, and the presence of complications. We present a pregnant woman who developed multiorgan failure with severe acute pancreatitis due to primary hyperparathyroidism.

Key words: Primary hyperparathyroidism. Pregnancy. Acute pancreatitis.

Pancreatitis aguda grave en una embarazada con hiperparatiroidismo primario

ELENA GARCÍA, ENRIQUE RUIZ, VÍCTOR GARCÍA-HIERRO, LAURA DE LA MAZA, PILAR ÁLVAREZ, JAVIER PI, LUIS CASTILLO Y ESTEFANÍA SANTOS

Sección de Endocrinología y Nutrición. Complejo Hospitalario de Burgos. Burgos. España.

La incidencia del hiperparatiroidismo primario en el embarazo es muy baja. El 80% de las pacientes están asintomáticas, y es extremadamente infrecuente su asociación a pancreatitis aguda. Cuando se diagnostica durante la gestación, el manejo depende de la gravedad de la hipercalcemia, la edad gestacional y la aparición de complicaciones. Presentamos el caso de una mujer embarazada que desarrolló fallo multiorgánico secundario a pancreatitis aguda grave por hiperparatiroidismo primario.

Palabras clave: Hiperparatiroidismo primario. Embarazo. Pancreatitis aguda.

INTRODUCCIÓN

La hipercalcemia durante el embarazo es poco frecuente¹. El hiperparatiroidismo primario (HPP) es su causa más habitual. Suele ser asintomático y se asocia a pancreatitis aguda en un bajo porcentaje de pacientes.

Presentamos el caso de una gestante que fue diagnosticada de HPP tras desarrollar un fallo multiorgánico por pancreatitis aguda grave.

CASO CLÍNICO

Se trata de una mujer de 37 años, sin antecedentes personales ni familiares de interés, que se encontraba en la semana 33 de un embarazo gemelar. La gestación había evolucionado sin problemas, a excepción de la persistencia de náuseas y vómitos matutinos en el segundo trimestre. Ingresó por agravamiento de su clínica gastrointestinal con abdominalgia difusa y vómitos biliosos. La determinación de amilasa fue 1.416 UI/l (valor normal, 28-100), por lo que fue diagnosticada de pancreatitis aguda. Se pautó dieta absoluta y sueroterapia, y se realizó una cesárea segmentaria transversa con ligadura tubárica. Los neonatos de sexo femenino pesaron 1,9 y 2,1 kg. Ambas presentaron una puntuación de 8-9 en el test de Apgar. Durante la intervención quirúrgica, la paciente presentó una coagulación intravascular diseminada con sangrado en sábana de la pared abdominal, anemia (hemoglobina, 8 mg/dl) y trombocitopenia ($68 \times 10^9/l$). En el postoperatorio inmediato desarrolló anuria, disnea progresiva y agravamiento del dolor abdominal. En los análisis se detec-

Correspondencia: Dra. E. García Fernández.
Sección de Endocrinología y Nutrición. Hospital Militar. Pabellón 2, piso 2.º; Consulta 3.
P.º de los Comendadores, s/n. 09001 Burgos. España.
Correo electrónico: elenagarciafer@hotmail.com

Manuscrito recibido el 9-4-2007 y aceptado para su publicación el 23-7-2007.

taron las siguientes alteraciones: creatinina, 2,5 mg/dl (0,9-1,1); amilasa, 2.072 UI/l, y leucocitos, $11 \times 10^9/l$ (3,7-10,5). En la gasometría arterial se evidenció hipoxemia (PO_2 , 70 mmHg). En la tomografía computarizada (TC) toracoabdominal con contraste, se objetivó una pancreatitis aguda edematosa, con líquido libre peripancreático en saco menor y en ambos espacios pararenales y derrame pleural bilateral. En el ecocardiograma se evidenció una disfunción ventricular leve-moderada de probable origen isquémico en el contexto del fallo multiorgánico. Se realizó una toracocentesis y se instauró nutrición parenteral total y tratamiento con inhibidores de la enzima de conversión de angiotensina con recuperación clínica y analítica progresiva de la paciente. En el cribado de causas de pancreatitis aguda se detectaron las siguientes anomalías: calcio corregido por albúmina, 11,6 mg/dl (8,6-10); fósforo, 2,6 mg/dl (2,7-4,5), y paratirina intacta (PTHi), 106,6 pg/ml (15-65). La 25(OH)-vitamina D, la 1,25(OH)₂-vitamina D y el calcio en orina de 24 h fueron normales. El cociente de aclaramiento calcio-creatinina fue 0,032. Con el diagnóstico de hiperparatiroidismo primario, se realizaron como pruebas de localización preoperatoria una ecografía cervical (nódulo oval de $15 \times 4 \times 8$ mm posterior al lóbulo tiroideo derecho) y una gammagrafía con Tc-sestamibi (hiperfijación patológica del radiotrazador en el tercio medio de la pared posterior del lóbulo tiroideo derecho).

Dada la edad de la paciente, se procedió a descartar síndromes de neoplasia endocrina múltiple (MEN 1 y 2). El estudio genético resultó negativo para mutaciones en el gen de la menina (reacción en cadena de la polimerasa) y en el protooncogen *RET* (secuenciación bidireccional de los exones 10 y 11 del cromosoma 10). Se estudió la repercusión ósea del HPP, y se detectó en la densitometría ósea (DXA) osteoporosis lumbar (T-score: -3,57) y osteopenia en cadera (T-score, -1,5) y en cuello femoral (T-score, -1,6). No se pudo realizar DXA del tercio distal del radio. Se le recomendó hidratación abundante y se instauró tratamiento con bisfosfonatos (alendronato, 70 mg/semana) y furosemida (20 mg/24 h) en espera del tratamiento quirúrgico. Se reseccó las 2 glándulas paratiroides derechas, con normalización de la PTHi intraoperatoria tras la resección de la inferior (fig. 1). El análisis anatomopatológico confirmó la existencia de un adenoma en la paratiroides inferior derecha y la normalidad histológica de la superior. Tras la cirugía la paciente ha permanecido con normocalcemia, y está pendiente repetir la DXA tras 1 año para valorar el grado de recuperación ósea tras la curación de su HPP.

DISCUSIÓN

Hay menos de 200 casos publicados¹ de HPP durante el embarazo desde que fue descrito por primera vez en 1931 por Hunter et al². Su incidencia es desconocida, si bien en mujeres en edad fértil es de 8/100.000 pacientes por año. Durante el embarazo se produce un descenso de los valores de PTHi³. Davison et al⁴ midieron la PTHi de 11 embarazadas y 81 mujeres no embarazadas, y detectaron valores un 72% más altos en las no embarazadas. Los valores medios se sitúan en el límite inferior de la normalidad en el primer trimestre y alcanzan valores medios de la normalidad al final de la gestación⁵. Este cambio es secundario a la

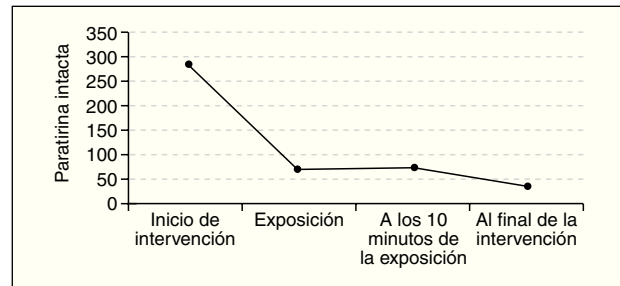


Fig. 1. Evolución intraoperatoria de la paratirina intacta.

modificación de las concentraciones plasmáticas de calcio y el aumento de la PTHrp. El calcio total disminuye debido a la expansión del volumen intravascular y la reducción de la albúmina. Sin embargo, tanto el calcio iónico como el calcio ajustado por albúmina se elevan⁶. Durante la gestación aumenta la excreción urinaria de calcio, pero también se duplica su absorción intestinal, lo que consigue un balance neto positivo. El incremento en la absorción intestinal de calcio se produce en parte por aumento en las concentraciones plasmáticas de 1,25(OH)₂-vitamina D⁷ secundario a la estimulación de la hidroxilación 1 α renal mediada por los estrógenos, el lactógeno placentario y, quizá, la PTHrp. Estas modificaciones suponen una adaptación dirigida a lograr un mayor aporte de calcio al feto, necesario para la formación del esqueleto fetal.

La presentación clínica del HPP durante el embarazo es similar que en la población general; así, hasta el 80% de las gestantes están asintomáticas⁸⁻¹⁰, y la anomalía se detecta en uno de los análisis sistemáticos durante el embarazo o tras el parto, cuando el neonato desarrolla clínica de hipocalcemia sintomática. A pesar de ello, esta enfermedad está asociada a múltiples complicaciones para la madre y el feto¹¹. La complicación materna más frecuente es la nefrolitiasis, ya que el HPP exacerba la hipercalcemia propia del embarazo. Su incidencia es del 24 al 36%^{8,12}. La pancreatitis aguda ocurre en un 7-13% de los casos^{8,13,14}. Se produce por el depósito de calcio en el conducto pancreático y por la conversión del tripsinógeno en tripsina inducida por la elevada cantidad de calcio en el jugo y en el parénquima pancreáticos. La baja incidencia de pancreatitis en pacientes con hipercalcemia crónica indica que existen otros mecanismos implicados en su etiopatogenia (p. ej., elevación aguda del calcio)^{15,16}. Mithofer et al¹⁵ demostraron que la infusión aguda de calcio en el conducto pancreático de ratas provocaba hiperamilasemia y alteraciones morfológicas pancreáticas características de la pancreatitis aguda, de forma dependiente de la dosis. Los síntomas de la pancreatitis no suelen mejorar con el tratamiento de la hipercalcemia¹⁷. Las crisis hipercalcémicas son poco frecuentes. En ellas el calcio plasmático está en 15-20 mg/dl. Se manifiesta con debilidad muscular severa, fatiga, náuseas, vómitos, deshidratación, confusión, coma y muerte¹³. El mo-

mento de máximo riesgo para la aparición de estas crisis son las primeras horas del posparto, debido a que se pierde el efecto protector que supone el paso transplacentario de calcio al feto. La hiperemesis gravídica es más habitual¹⁸ que en las gestantes sanas. Nuestra paciente presentó una pancreatitis aguda grave y una hiperemesis gravídica muy intensa, que se prolongó más allá del primer trimestre de gestación.

Las complicaciones fetales se presentan con una frecuencia del 53%, y la incidencia de muerte neonatal es de un 27-31%¹⁹⁻²¹. Shangold et al²² objetivaron que esta frecuencia ha disminuido debido al diagnóstico precoz del HPP y el tratamiento y la monitorización intensiva de la madre y el feto. Las complicaciones más habituales son: el crecimiento intrauterino retardado, la prematuridad^{8,19,20} y la hipocalcemia neonatal. Incluso una hipercalcemia leve en la madre puede ocasionar supresión de las paratiroides fetales y tetania neonatal²¹. La hipocalcemia neonatal suele ser transitoria, pero puede prolongarse de 3 a 5 meses²² o incluso ser permanente²³. Existen otros mecanismos que pueden contribuir también al desarrollo de esta complicación, como son la hipomagnesemia (resultado directo de la hipomagnesemia materna), la elevación de la calcitonina (en respuesta a la hipercalcemia prolongada) y la prematuridad²⁴. En nuestro caso, no se detectó hipocalcemia en ninguna de las niñas.

Debido a las complicaciones que pueden surgir durante el embarazo, se recomienda intervenir quirúrgicamente a la paciente antes de la gestación. Cuando se diagnostica durante el embarazo, el manejo depende de la severidad de la hipercalcemia, la edad gestacional y la aparición de complicaciones. Las gestantes asintomáticas con hipercalcemia leve pueden ser manejadas de modo conservador, con hidratación adecuada. Se debe evitar los diuréticos del asa y los bisfosfonatos, porque atraviesan la placenta y tienen efectos deletéreos en el feto. Tras el parto, es conveniente monitorizar estrechamente al neonato ante la posibilidad de que desarrolle hipocalcemia. Si la hipercalcemia es severa y sintomática o aparecen complicaciones, se deberá plantear cirugía en el segundo trimestre de gestación. Para limitar la extensión y la duración de la cirugía, se puede emplear métodos de localización prequirúrgica no invasivos como la ecografía o la punción-aspiración con aguja fina (PAAF) guiada por ecografía de la lesión sospechosa, con determinación de la paratirina en el material aspirado. Durante la intervención es útil determinar la PTHi intraoperatoria. Si el diagnóstico se establece en el posparto, como fue nuestro caso, se recomienda realizar una paratiroidectomía programada para prevenir futuras complicaciones. El diagnóstico anatomopatológico más frecuente es el de adenoma (80-90%), seguido de hiperplasia (8-9%) y carcinoma (1-2%)²⁵.

En nuestra paciente se procedió a descartar los síndromes MEN1 y MEN2 debido a la edad de presentación del HPP. A pesar de que suele deberse a una hiperplasia de las paratiroides, en los estudios de

localización prequirúrgicos puede detectarse el agrandamiento de una sola glándula. Esto no excluiría una hiperplasia asimétrica con hiperplasia leve en el resto de las glándulas. Por este motivo se extirparon y analizaron las 2 paratiroides derechas.

El embarazo supone un estrés fisiológico que es capaz de exacerbar las consecuencias metabólicas de las enfermedades endocrinas. La mujer embarazada es difícil de evaluar, ya que se puede atribuir los síntomas de hipercalcemia simplemente a la gestación. Se debe sospechar hipercalcemia ante la aparición de cólicos nefríticos, osteoporosis, pancreatitis y/o úlcus péptico¹².

El HPP durante el embarazo es poco frecuente, si bien es importante reconocerlo porque supone una causa tratable de morbilidad materno-fetal. La PTHi es menor que en las mujeres no gestantes y el calcio total está disminuido, por lo que, si la sospecha de hipercalcemia es alta, se debe medir el calcio iónico. Por último, en las gestaciones múltiples la hipercalcemia materna suele ser menor, dado que los requerimientos de calcio para la formación de varios esqueletos fetales son mayores.

BIBLIOGRAFÍA

1. Schnatz PF, Curry S. Primary hyperparathyroidism in pregnancy; evidence-based management. *Obst Gynecol Surv.* 2002;57:365-76.
2. Hunter D, Turnbull H. Hyperparathyroidism: generalised osteitis fibrosa with observation upon bones, parathyroid tumor and the normal parathyroid gland. *Br J Surg.* 1931;19:203-6.
3. Ammann P, Irion O, Gust J. Alterations of calcium and phosphate metabolism in primary hyperparathyroidism during pregnancy. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 1993;72:488-92.
4. Davison K, Hawkins DS, Rubin LP. Serum parathyroid hormone in pregnant women determined by an immunoradiometric assay for intact PTH. *J Clin Endocrinol Metab.* 1998;67:850-2.
5. Kovacs C, Kronenberg H. Maternal-fetal calcium and bone metabolism during pregnancy, puerperium and lactation. *Endocr Rev.* 1997;18:837-72.
6. Payne R, Little A, Evans R. Albumin-adjusted calcium concentrations in serum increases during normal pregnancy. *Clin Chem.* 1990;36:142-4.
7. Gertner J, Coustan D, Kliger A. Pregnancy as a state of physiologic absorptive hypercalciuria. *Am J Med.* 1986;81:451-6.
8. Carella MJ, Gossain VV. Hyperparathyroidism and pregnancy. Case report & review. *J Gen Intern Med.* 1992;7:448-53.
9. Silverberg SJ, Shane E, Jacobs TP, Siris E, Bilezikian JP. Primary hyperparathyroidism: 10-year course with or without parathyroid surgery. *N Engl J Med.* 1999;341:1249-55.
10. Heath H, Hodgson SF, Kennedy MA. Primary hyperparathyroidism. Incidence, morbidity and potential economic impact in a community. *N Engl J Med.* 1980;30:189-93.
11. Dahan M, Chang J. Pancreatitis secondary to hyperparathyroidism during pregnancy. *Obstet Gynecol.* 2001;98:923-5.
12. Kristoffersson A, Dahlgren S, Lithner F. Primary hyperparathyroidism in pregnancy. *Surgery.* 1985;97:326-30.
13. Croom RD, Thomas CG. Primary hyperparathyroidism during pregnancy. *Surgery.* 1984;96:1109-18.
14. Mestman JH. Parathyroid disorder of pregnancy. *Semin Perinatol.* 1998;22:485-96.
15. Mithofer K, Fernández-del Castillo C, Trick TW. Acute hypercalcemia causes acute pancreatitis and ectopic trypsinogen activation in the rat. *Gastroenterology.* 1995;109:23.

16. Ward JB, Petersen OH, Jenkins SA, Sutton R. Is an elevated concentration of acinar cytosolic free ionised calcium the trigger for acute pancreatitis? *Lancet*. 1995;346:1016.
17. Prinz RA, Aranha GV. The association of primary hyperparathyroidism and pancreatitis. *Am Surg*. 1985;51:325.
18. Budd DC, Kumba MM, Suda AR, Fink DL. Hyperparathyroidism masquerading as hyperemesis gravidarum. *N J Med*. 1988;85:811.
19. Kelly TR. Primary hyperparathyroidism during pregnancy. *Surgery*. 1991;110:1028-34.
20. Delmonico FL, Neer RM, Cosimi AB, Barnes AB, Russell PS. Hyperparathyroidism during pregnancy. *Am J Surg*. 1976;131:328-37.
21. Powell BR, Buist NR. Late presenting, prolonged hypocalcemia in an infant of a woman with hypocalciuria hypercalcemia. *Clin Pediatr*. 1990;29:241-3.
22. Shanghold MN, Dor N, Welt S. Hyperparathyroidism and pregnancy: a review. *Obstet Gynecol Surg*. 1982;37:217-28.
23. Bruce J, Strong JA. Maternal hyperparathyroidism and parathyroid deficiency in the child. *Q J Med*. 1955;96:307-19.
24. Haenel L, Mayfield R. Primary hyperparathyroidism in a twin pregnancy and review of fetal/maternal calcium homeostasis. *Am J Med Sci*. 2000;319:191-4.
25. Pyrah LN, Hodgkinson A, Anderson CK. Primary hyperparathyroidism. *Br J Surg*. 1966;53:246-316.