

HIPERPARATIROIDISMO PRIMARIO ASOCIADO A LA ENFERMEDAD ÓSEA DE PAGET

F.J. MANERO RUIZ, A. PEÑA GIMÉNEZ, I. MANERO RUIZ
Y M. FERRER PERALTA

SERVICIO DE REUMATOLOGÍA. HOSPITAL MIGUEL SERVET.
ZARAGOZA.

Se presenta una paciente de 61 años con enfermedad ósea de Paget que asoció un hiperparatiroidismo primario. La sospecha diagnóstica se estableció por una hipercalcemia, encontrándose un adenoma paratiroideo que se extirpó quirúrgicamente. En estos casos las cifras de calcio en sangre no suelen ser muy elevadas, pero se aconseja la cirugía paratiroidea para evitar que otros factores provoquen hipercalcemias importantes. La asociación del hiperparatiroidismo primario con la enfermedad ósea de Paget es considerada una rareza, pero puede ser una causa frecuente de hipercalcemia en estos pacientes.

PALABRAS CLAVE: enfermedad ósea de Paget, hiperparatiroidismo primario, hipercalcemia.

A 61 years old female with Paget's osseous disease that associated a primary hyperparathyroidism. The suspicion diagnosis was established by an hypercalcemia, finding a parathyroid adenoma which was extirpated surgically. In these cases the amount of calcium in the blood don't tend to be high, but parathyroid surgery is advisable to avoid important calcemias caused by others factors. Association of primary hyperparathyroidism with Paget's disease is considered a rareness, but it may be a frequent cause of hypercalcemia in these patients.

KEY WORDS: Paget's disease, primary hyperparathyroidism, hypercalcemia.

INTRODUCCIÓN

La enfermedad ósea de Paget (EP) y el hiperparatiroidismo primario (HPTH 1º) son dos enfermedades relativamente frecuentes y con una prevalencia parecida. La EP, característica de los ancianos, se diagnostica en el 3% de las autopsias de mayores de 40 años¹, y el HPTH 1º tiene su mayor incidencia sobre los 60 años afectando al 3% de las mujeres y al 1% de los hombres². El diagnóstico de las dos enfermedades se produce en muchas ocasiones al azar, en un estudio radiológico o analítico, hasta el 57% de los diagnósticos de HPTH 1º son por hipercalcemia en los análisis de rutina³. Aunque los dos procesos afectan al hueso, lo hacen por mecanismos diferentes como para justificar su coexistencia, el HPTH 1º aumenta la resorción ósea por un auténtico desorden metabólico, y la EP aumenta la resorción

y formación por un trastorno óseo focal. Dado que esta asociación es poco conocida, considerada una rareza⁴ y generalmente publicada como casos clínicos aislados^{5,6}, presentamos una paciente con EP que asoció HPTH 1º.

CASO CLÍNICO

Se trata de una mujer de 61 años con antecedente de litiasis renal y diagnosticada desde hacía cuatro años de enfermedad de Paget en pelvis que había sido tratada con calcitonina. Ahora acudía a nuestras consultas por dolor mecánico en pelvis, destacando en la exploración clínica el dolor desencadenado con los movimientos. La analítica mostró los siguientes datos: fosfatasa alcalina 496 UI/l (33-230); calcio 10,5 mg/dl (7,5-10,5); el resto del sistemático con fósforo, función hepatorenal, proteinograma, inmunoglobulinas, glucosa, hemograma y velocidad de sedimentación globular fueron normales. Cociente en orina de hidroxiprolinuria creatinina (OHP/Cr): 0,073 (0,06-0,030). Orina 24 horas: calciuria 235 mg/24 horas (100-300); fosfatúria 508 mg/24 horas (300-1300). La gammagrafía ósea con MDP99Tc (fig. 1) reflejó: captación en hemipelvis izquier-

da del ilíaco, isquion y pubis. En cuanto a la radiología se observó aumento del volumen óseo en hemipelvis izquierda con imágenes de desestructuración trabecular, predominio de la esclerosis y engrosamiento de las ramas iliopubiana e ilioisquiática (fig. 2). Al ser tratada con etidronato (400 mg/día) y calcio (500 mg/día) durante tres meses descendieron la fosfatasa alcalina 318 UI/l y la OHP/Cr 0,036; la calcemia era 10,83 mg/dl y el fósforo 3,49 mg/dl (2,37-4,33). A los seis meses del tratamiento se normaliza la fosfatasa alcalina 220 UI/l y tiene una OHP/Cr de 0,032, la calcemia es 10,82

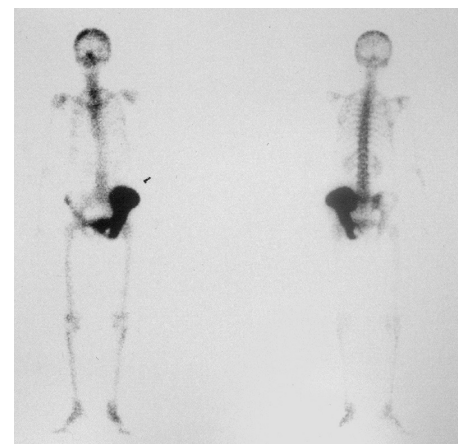


Figura 1. Gammagrafía ósea con MDP99Tc: captación intensa del radiotrazador en hemipelvis izquierda.

Correspondencia: F.J. Manero Ruiz.
Hospital Miguel Servet.
P.º Isabel la Católica 1 y 3.
50009 Zaragoza.
E-mail: med008998(a)nacom.es

Aceptado para su publicación el 14-III-2000.



Figura 2. Pelvis con afectación en el lado izquierdo del ilíaco, isquion y pubis con desestructuración trabecular, predominio de la esclerosis y engrosamiento de las ramas iliopubiana e ilioisquiatrica.

mg/dl y el fósforo 3,56 mg/dl. Se determinó la paratohormona intacta (iPTH) que estaba elevada: 104 pg/ml (15-60). Cuatro meses después y sin llevar tratamiento persistía elevada la calcemia en dos controles diferentes: 10,82 mg/dl y 10,87 mg/dl. Se realizó gammagrafía paratiroidea con tecnecio-tetrofosmin donde se apreciaba captación de la glándula paratiroidea inferior derecha (fig. 3). Con el diagnóstico de hiperparatiroidismo primario se extirpó la glándula paratiroidea encontrando en la histología un adenoma de predominio microfolicular y células principales. Al quinto día de la intervención la fosfatasa alcalina era 385 UI/l y el calcio y el fósforo normales. Un mes después se inició tratamiento con 400 mg/día de etidronato y 500 mg/día de calcio, normalizándose a los cuatro meses la fosfatasa alcalina 176 UI/l. El dolor mecánico de la pelvis persistía.

DISCUSIÓN

El incremento de fosfatasa alcalina y la radiología de la paciente con imágenes esclerosas y aumento de volumen óseo son característicos de la EP. En este caso la biopsia ósea no es necesaria, realizándose sólo en situaciones de duda diagnóstica⁷.

En el hueso pagético existe un incremento focal de la resorción y la formación que están perfectamente acopladas⁸, lo que hace que usualmente no exista hipercalcemia a no ser que haya inmovilización. En este caso hay una alteración

del remodelado óseo a favor de la resorción, con elevación de la calcemia. En ausencia de inmovilización hay que buscar otras causas de hipercalcemia preferentemente el HPTH y la neoplasia maligna⁹. Incluso, el HPTH 1° puede ser una causa más frecuente de hipercalcemia que la inmovilización, Gutteridge² no encuentra ningún caso de hipercalcemia por inmovilización en 184 pagéticos, correspondiendo 19 de los 21 pacientes que la tenían a un HPTH 1°. El origen de la hipercalcemia en nuestra paciente también fue un HPTH 1°, provocado por un adenoma como ocurre habitualmente y sólo excepcionalmente es por una hiperplasia difusa⁶. La hipercalcemia que se produce en esta asociación es de escasa intensidad, pero en casos de inmovilización la excesiva actividad osteoclástica, provocada tanto por la EP como por el

HPTH 1°, puede determinar una hipercalcemia importante⁹.

Hay pocos casos descritos de esta asociación que tiene una prevalencia aproximada del 4,4%². Siris¹⁰ encuentra HPTH 1° en el 5% de 864 pacientes con EP y en el 1% de 500 controles. No se sabe cuál es la razón de esa mayor prevalencia de HPTH 1° en la EP, puede ser debida al mayor control radiológico y analítico de los pacientes, o que la aceleración de la formación ósea en la EP incremente la demanda de calcio estimulando las paratiroides¹⁰. De esta forma un desequilibrio prolongado a favor de la formación ósea provoca un hiperparatiroidismo secundario, que en un momento determinado puede convertirse en autónomo¹¹. Otra posibilidad es la coincidencia por azar de dos enfermedades comunes en el anciano². Sí se conoce que la función paratiroidea no tiene influencia en la génesis de la EP ya que los niveles de iPTH no difieren de los encontrados en los controles¹².

Los bifosfonatos inhiben la resorción ósea por un mecanismo celular no bien conocido¹³, utilizándose ampliamente en el tratamiento de la EP. Nuestra paciente en el momento del diagnóstico estaba tomando etidronato, un bifosfonato de primera generación, que inhibe la resorción ósea y la mineralización. Los bifosfonatos más modernos y potentes, como el C12MDP, inhiben la resorción ósea permitiendo que continúe la mineralización. Este hecho diferencial puede provocar hipocalcemia y una reacción hiperparatiroidea secundaria,

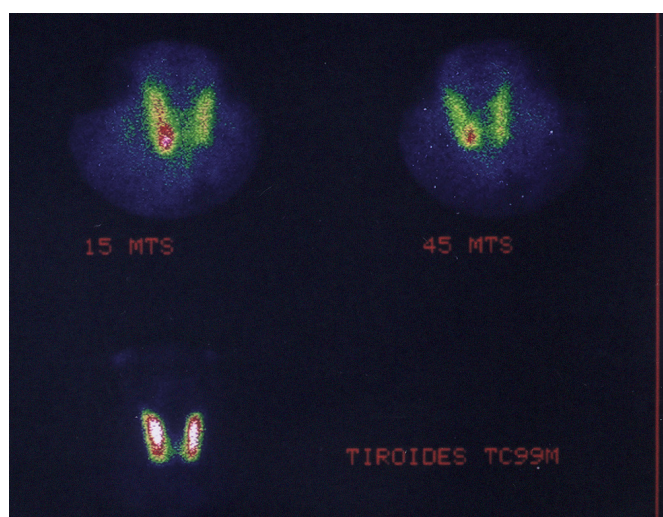


Figura 3. Gammagrafía paratiroidea con tecnecio-tetrofosmin: captación (en rojo) de la glándula paratiroidea inferior derecha.

que es reversible cuando se suspende el bifosfonato¹⁴.

En la EP se utilizan como marcadores bioquímicos la fosfatasa alcalina y la hidroxiprolinuria, pero habitualmente es suficiente con la fosfatasa alcalina⁷, que es un índice sensible de actividad osteoblástica¹⁵. En la osteopatía del HPTH 1º ha resultado más sensible la osteocalcina que la fosfatasa alcalina¹⁶. Nuestra paciente tenía una discreta elevación de la fosfatasa alcalina con una gammagrafía ósea donde captaba únicamente la lesión pagética sin signos de afección ósea por HPTH. La gammagrafía ósea de la EP se caracteriza por una importante captación del isótopo por el hueso o huesos afectados que preservan su anatomía, incluso delimita claramente la anatomía normal de la patológica. En el HPTH la captación gammagráfica no es característica, puede haber una ligera captación difusa del esqueleto aunque varía según el grado de HPTH¹⁷.

En resumen, en la EP con hipercalcemia hay que buscar sistemáticamente un HPTH 1º, porque las dos enfermedades pueden coexistir y porque el HPTH 1º es una causa frecuente de hipercalcemia en la EP. En estos casos aunque las cifras de calcemia no sean muy elevadas es aconsejable realizar cirugía paratiroidea, porque otras circunstancias pueden incidir sobre la actividad osteoclástica exagerada y provocar hipercalcemias peligrosas⁶. Además en el

postoperatorio algunos casos se benefician de un descenso de la fosfatasa alcalina y una mejoría clínica de su EP².

BIBLIOGRAFÍA

1. Singer FR, Krane SM. Paget's disease of bone. En: Avioli LV, Krane SM, eds. Metabolic bone disease and clinically related disorders. Philadelphia: Saunders Company, 1990; 546-615.
2. Gutteridge DH, Gruber HE, Kermode DG, Worth GK. Thirty cases of concurrent Paget's disease and primary hyperparathyroidism: sex distribution, histomorphometry, and prediction of skeletal response to parathyroidectomy. *Calcif Tissue Int* 1999; 65: 427-435.
3. Mundy GR. Primary Hyperparathyroidism: Changes in the pattern of clinical presentation. *Lancet* 1980; 21: 1.317-1.320.
4. Sarli MA, Spivacow R, Morillo S, Zanchetta JR. Asociación entre enfermedad de Paget e hiperparatiroidismo primario. *Medicina (Buenos Aires)* 1997; 57: 685-692.
5. Hanisch E, Schwille PO, Gebhardt C, Scholz D, Pichl J. Koexistenz von morbus Paget des skeletons und primarem hyperparathyreoidismus. *Dtsch Med Wochenschr* 1983; 108: 1.415-1.416.
6. Avramides A, Leonidas J-R, Chen Ch-K, Nicastro A. Coexistence of Paget's disease and hyperparathyroidism. *N Y State J Med* 1981; 81: 1.660-1.662.
7. Carbonell Abelló J, Rotes Sala D. Enfermedad ósea de Paget. En: Pascual Gómez E, Rodríguez Valverde V, Carbonell Abelló J, Gómez-Reino Carnota JJ, eds. Tratado de Reumatología. Madrid: Arán ediciones, 1998; 2.033-2.050.
8. Torres R, De la Piedra C, Rapado A. Osteocalcin and bone remodeling in Paget's disease of bone, primary hyperparathyroidism, hypercalcaemia of malignancy and involutional osteoporosis. *Scand J Clin Lab Invest* 1989; 49: 279-285.
9. Case records of the Massachusetts General Hospital. Case 44-1986. *N Engl J Med* 1986; 315: 1.209-1.219.
10. Siris ES. Epidemiological aspects of Paget's disease: Family history and relationship to other medical conditions. *Semin Arth Rheum* 1994; 4: 222-225.
11. Gay JDL, Poznansky WJ. Hyperparathyroidism in Paget's disease of bone. *Clin Invest Med* 1983; 6: 97-101.
12. Ooi TC, Spiro TP, Ibbertson HK. Coexisting Paget's disease of bone and hyperparathyroidism. *NZ Med J* 1980; 91: 134-136.
13. Fleisch H. Byphosphonates: Pharmacology. *Semin Arth Rheum* 1994; 23: 261-262.
14. Harris ST, Neer RM, Segre GV, Petkau AJ, Tully III GL, Daly M, et al. Secondary hyperparathyroidism associated with dichloromethane diphosphonate treatment of Paget's disease. *J Clin Endocrinol Metab* 1982; 55: 1.100-1.107.
15. De la Piedra Gordo C, Torres Jiménez R. Utilidad de los marcadores bioquímicos de remodelamiento óseo en el diagnóstico y seguimiento de la enfermedad ósea de Paget, hiperparatiroidismo primario, hipercalcemia tumoral y osteoporosis postmenopáusica. I. Marcadores de formación ósea. *An Med Intern* 1990; 7: 480-486.
16. Napal J, Amado JA, Riancho JA, Freijanes J, Pesquera C, González-Macias J. Diferente comportamiento de los marcadores del recambio óseo en las osteopatías endocrinológicas (extrínsecas) y en las estructurales (intrínsecas). *Med Clin (Barc)* 1990; 94: 294-298.
17. Ryan PJ, Fogelman I. Bone scintigraphy in metabolic bone disease. *Semin Nucl Med* 1997; 27: 291-305.