

# Hiperparatiroidismo Diagnóstico Diferencial

Dra. Sofía Oviedo G.

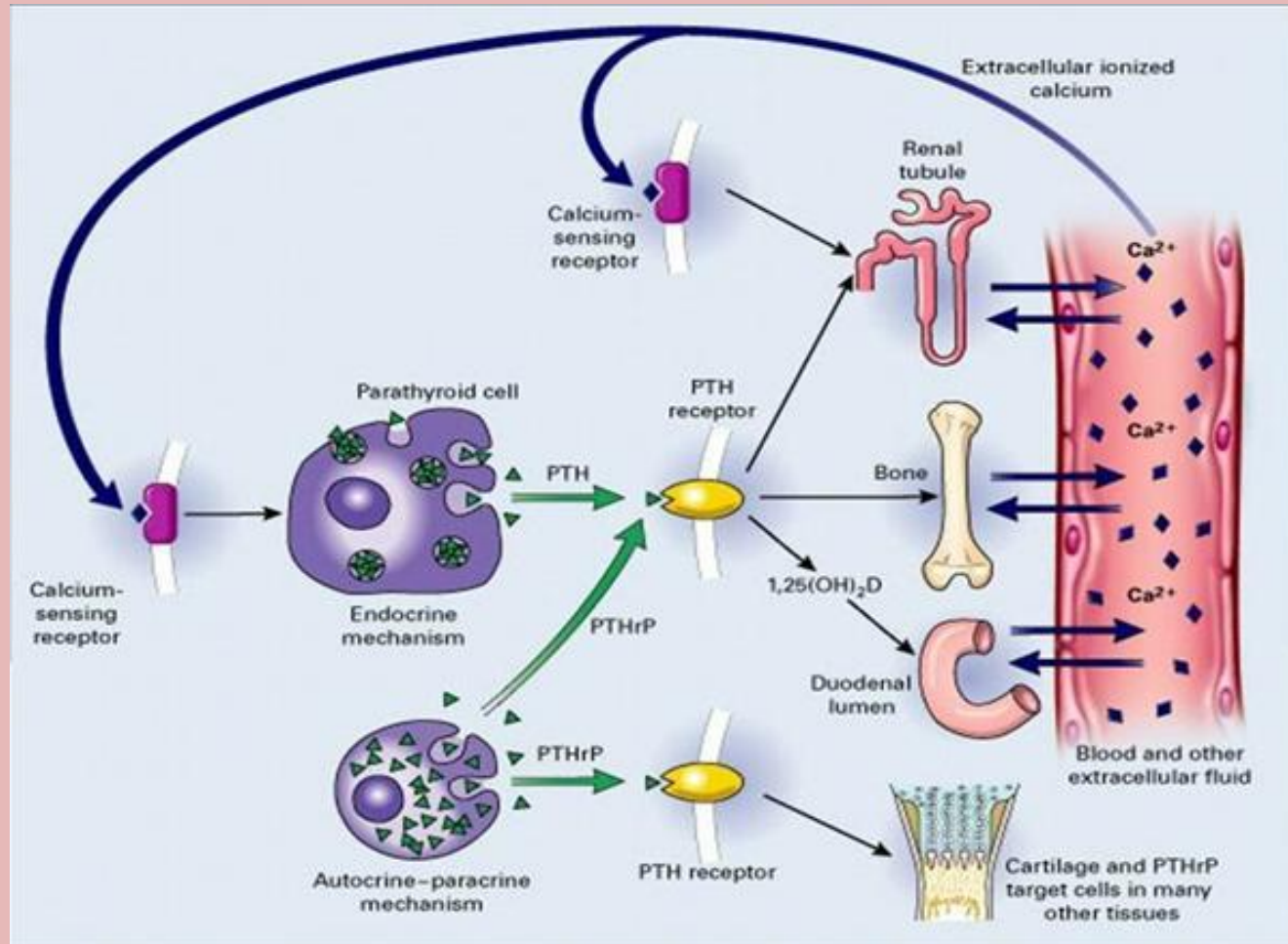
Endocrinología

XXVII Congreso SCHOMM

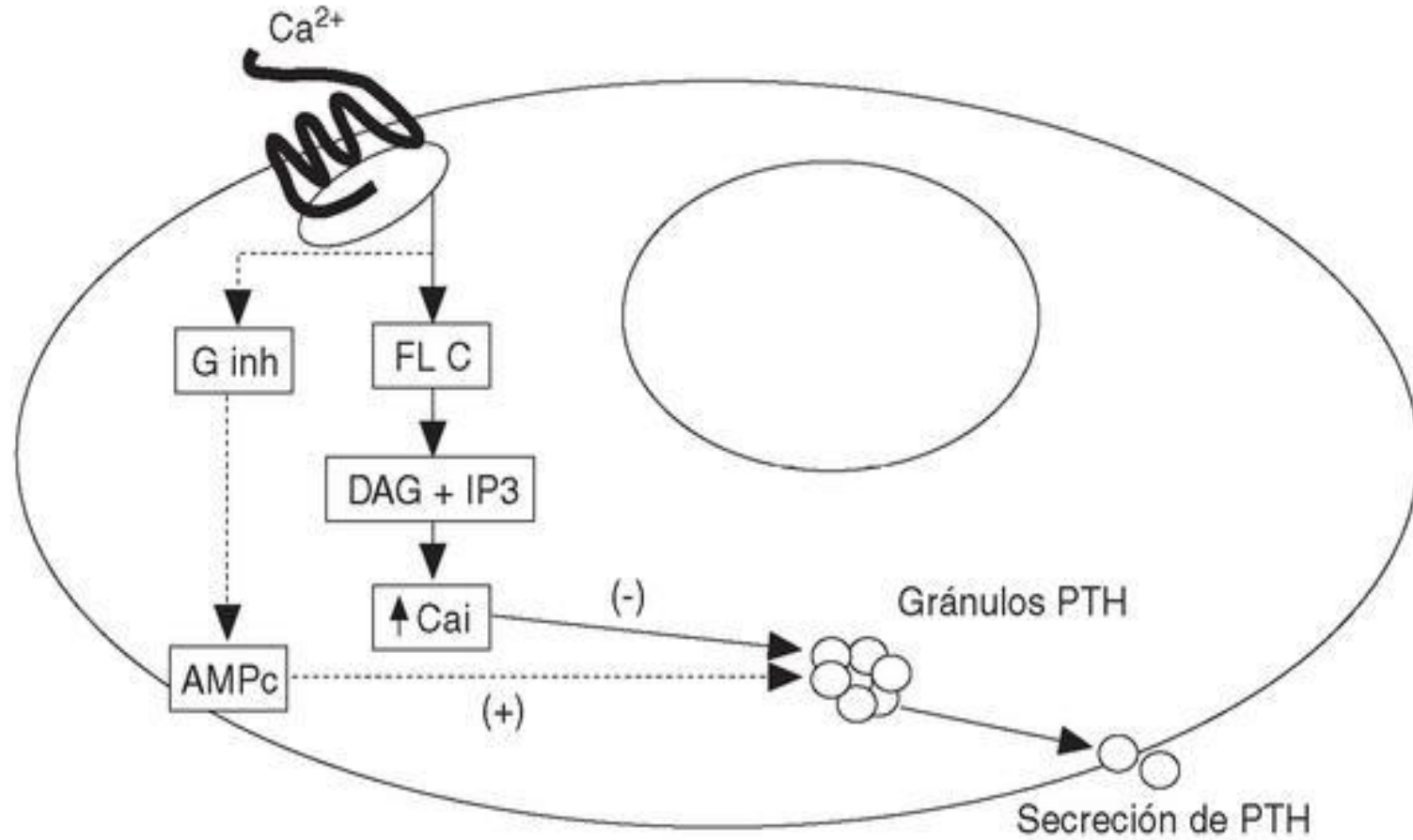
# Regulación secreción PTH

- Calcio
- Fosfato
- Calcitriol
- FGF23 (Factor de crecimiento fibroblasto)

# Fisiología paratiroides



# Gen CASR codifica a la proteína CaSR (Receptor sensible al calcio)



# Causas de hipercalcemia

- **Mediadas por PTH**
- HPP
- Variantes genéticas (NEM, HFA, H-JS)
- Hipercalcemia Hipocalciurica Familiar (FHH)
- HP Normocalcémico
- HP Secundario
- Hiperparatiroidismo terciario
- **No mediados por PTH**
- Neoplasias
- Intoxicación por Vitamina D
- Enfermedades granulomatosas
- **Medicamentos** (Tiazidas, Litio, Teriparatide, Vit A)
- **Otras**

HFA (Hipercalcemia familiar aislada .H-JS (Hipercalcemia asociada a TU mandíbula)

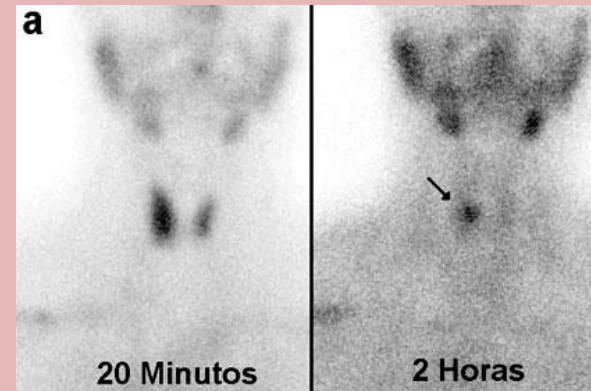
FHH (Hipercalcemia Hipocalciúrica Familiar)

# Hiperparatiroidismo Primario

- **Clínica**
- Asintomático 80%
- Anorexia, náuseas, constipación, polidipsia, poliuria
- **Complicaciones**
- Nefrolitiasis 15 a 20%
- Mayor compromiso. Tamaño adenoma, aumento PTH significativo, aumento recambio óseo, mayor riesgo fracturas.
- Osteitis fibrosa
- Compromiso Neuromuscular
- Neuropsiquiátricas
- Cardiovascular
- Reumatológicas
- Renal

# Hiperparatiroidismo Primario

- **Laboratorio**
- **Hipercalcemia**
- Hipofosfemia
- **PTH aumentada**
- Hipercalciuria (Creatinina urinaria)
- 25 OH D
- Creatinina
- Anemia, gamopatía monoclonal
  
- Densitometría ósea
- Ecotomografía renal
- Ecotomografía cervical
- Cintigrama Paratiroides

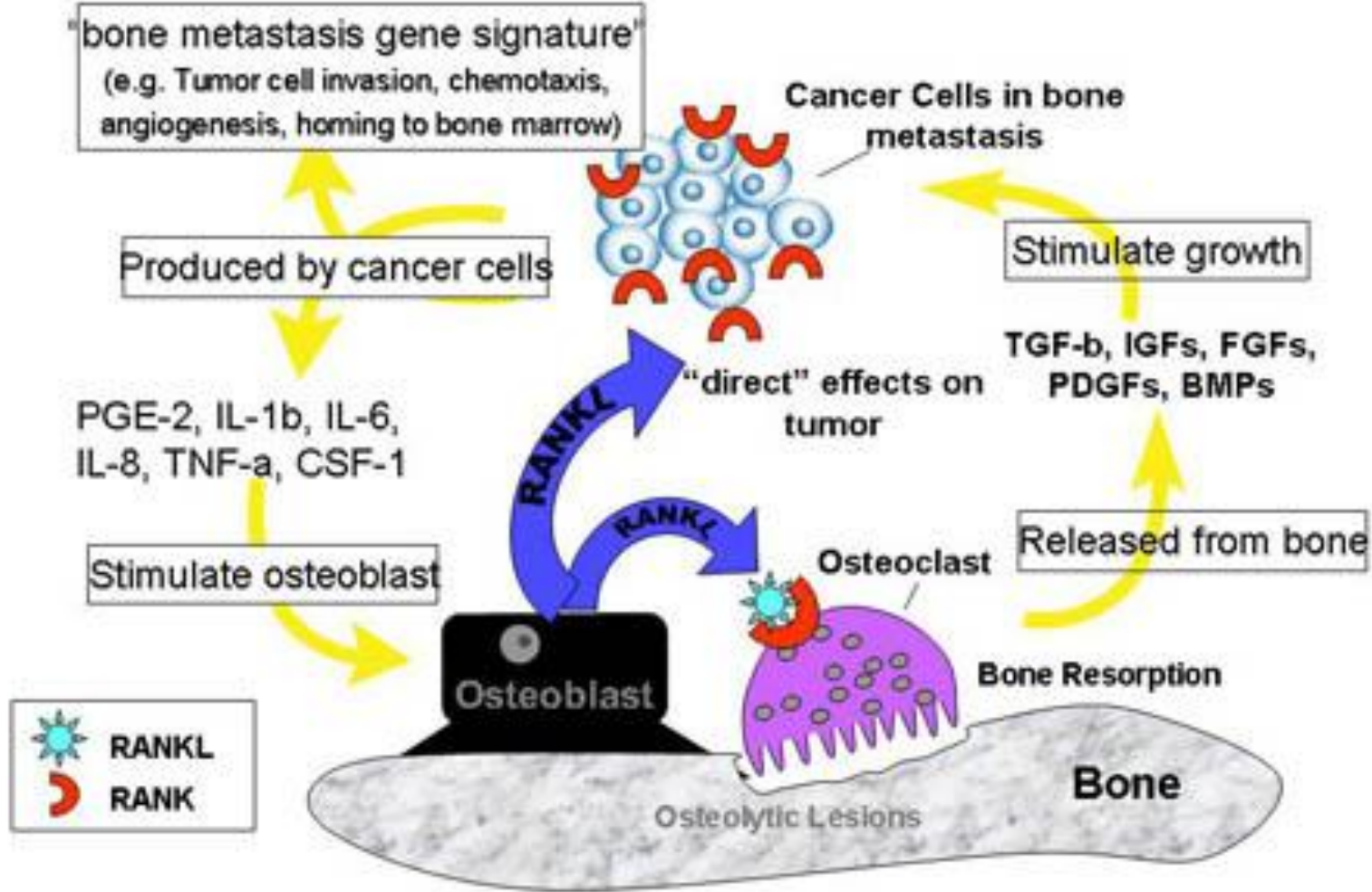


# HPP Diagnóstico diferencial

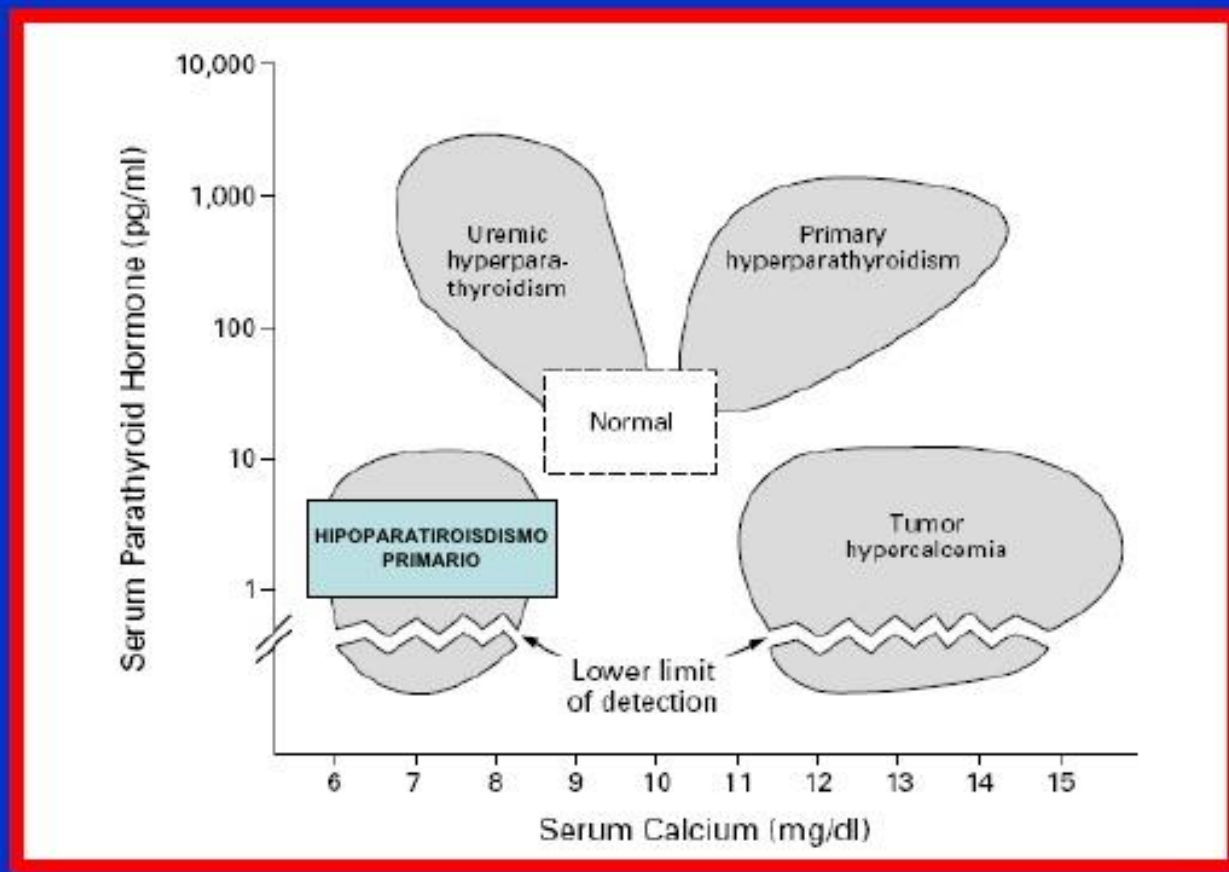
- Neoplasias
- Hipercalcemia hipocalciúrica familiar (FHH)
- Hiperparatiroidismo normocalcémico
- Hiperparatiroidismo secundario
- Cáncer de paratiroides
  
- Otras consideraciones
- Hidroclorotiazida
- Litio



# Breast cancer and bone metastasis



# DIAGNOSTICO DIFERENCIAL PTH - CALCEMIA



# Hiperparatiroidismo Primario Normocalcémico

- Entidad reconocida en 2008 y caracterizada por PTH aumentada con calcemia y calcio iónico normal
- Descartar previamente causas de Hiperparatiroidismo secundario
- Evolución a una fase secundaria hipercalcémica (22%)
- Asociación con litiasis renal, Densidad ósea disminuída, fracturas, presencia de adenoma en Cintigrama de Paratiroides. Indicación de tratamiento quirúrgico

# Causas de Hiperparatiroidismo secundario

- Insuficiencia renal (Disminución síntesis calcitriol, hiperfosfemia)
- Intestinal (Deficiencia de Vitamina D, Malabsorción, Cirugía Bariátrica, Enfermedad Celíaca, Insuficiencia Pancreática)
- Hipercalciuria idiopática
- Diuréticos (Furosemida)
- Fármacos (Bifosfonatos, Denosumab)
- Ingesta disminuída de calcio
- Síndrome de huesos hambrientos

# Hiperparatiroidismo familiar

- NEM 1 NEM 2
- Hipercalcemia familiar hipocalciúrica
- Hiperparatiroidismo asociado a tumor mandibular o maxilar
- Hiperparatiroidismo familiar aislado

# Neoplasias endocrinas múltiples

## NEM 1 NEM 2A

- **NEM 1** Autosómico dominante
- Prevalencia 1-9/100.000 Cualquier edad
- Mutación que inactiva Gen supresor NEM 1
- **Adenoma paratiroides**
- Tumores pancreáticos
- Tumor hipofisiario
- Otros, suprarrenal, carcinoide, timo
- Tratamiento: Cirugía, farmacológico, radio/quimioterapia
  
- **NEM 2A** Autosómico dominante (50% probabilidad transmisión)
- Mutación Gen Ret
- Carcinoma medular tiroides 100%
- Feocromocitoma 50%
- **Hiperparatiroidismo 20-30%**
- Tratamiento quirúrgico

# Hipercalcemia hipocalciúrica familiar (HHF)

## Características

- Enfermedad autosómica dominante de gran penetrancia para hipercalcemia e hipocalciuria
- Prevalencia 2% de los casos de hipercalcemia asintomática
- Asociada a mutaciones heterocigotas con inactivación de la función del gen que codifica al receptor de calcio (CaSR) lo que disminuye la sensibilidad de las paratiroides a los niveles de calcemia
- El paciente no puede desarrollar una respuesta hipercalciúrica ya que el nivel de calcemia para inducir la secreción de PTH está aumentado, así como también la reabsorción de calcio y magnesio

# Características clínicas y de Laboratorio

## HHF

- Antecedente de familiares de primer grado con la enfermedad
- Asintomática, a/v fatigabilidad, desánimo, polidipsia
- Ausencia de compromiso neurológico, litiasis renal o digestivo
- Pancreatitis a repetición
- Condrocálcinosis, calcificaciones vasculares
- **Hipercalcemia** persistente moderada y a/v intermitente 100% de los casos
- **PTH normal** o levemente aumentada (5 - 10%)
- **Vitamina D, normal**
- Magnesemia en rango máximo normal
- Fosfemia levemente disminuida
- Índice Ca/Creat < 0.01 (80%) El 99% del calcio es filtrado independiente de hipercalcemia

(Cau 24 hrs x Crp/Cap x Cru 24 hrs)

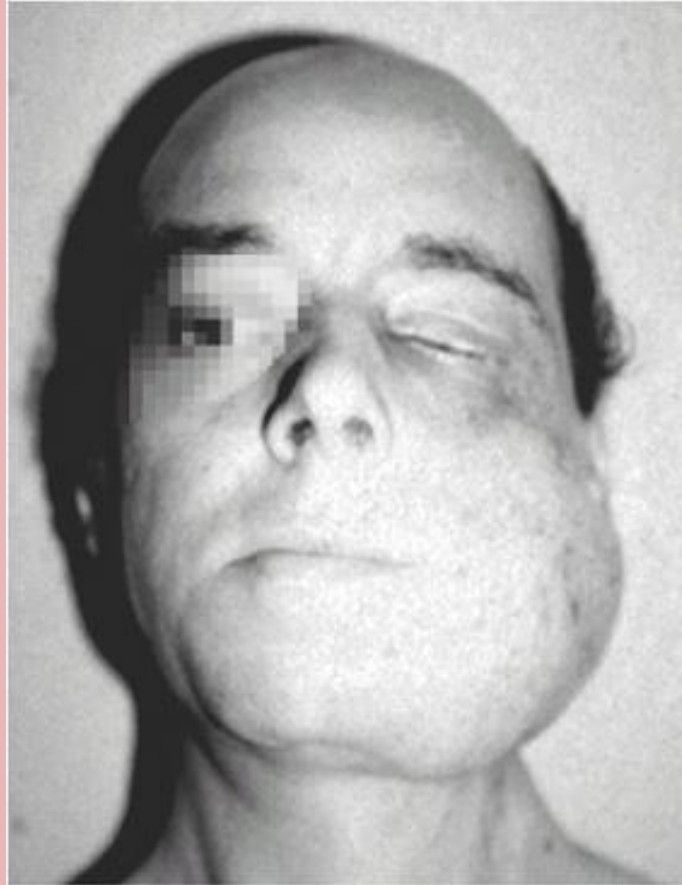


# Tratamiento HHF

- Quirúrgico, excepcional.  
Recidiva
- Médico, no son útiles, medidas tales como bifosfonatos, furosemida o estrógenos
- Calcimiméticos (Acción sobre CaSR activando sensibilidad al calcio), en casos excepcionales

# Hiperparatiroidismo con tumor de mandíbula Hyperparathyroidism- Jaw Tumor Syndrome (HPT-JT)

- Desarrollo entre la 1° y 2° década
- Poco frecuente, enfermedad autosómica dominante
- Asociado a una mutación que inactiva al gen CDC73(o HRPT2), localizado en el cromosoma 1 que codifica a la proteína parafibromina que es un supresor tumoral
- **HPP 80% Adenoma aislado**
- Fibromas osificantes de mandíbula y maxilar 30 – 40%
- Carcinoma de paratiroides 15 – 20%
- Quistes renales 20%
- Hamartomas, Tumor de Wilms
- Tumores uterinos malignos



**Figura 3.** El paciente nº 2, con un tumor voluminoso de la mandíbula izquierda.

*Figure 3. Patient 2, with a voluminous left mandibular tumour.*



# HPP - JT



- **Diagnóstico**
- Clínica, estudio bioquímico (Hipercalcemia, PTH aumentada) Presencia de tumor osificante de mandíbula o maxilar, Antecedentes familiares, estudio genético (CDC73)
- **Tratamiento**
- Quirúrgico, precoz
- Calcimimético (Cinacalcet), aprobado para casos que no puedan ser intervenidos o carcinoma de paratiroides
- Resección del tumor maxilar
- **Seguimiento**
- Controles periódicos HPP (recurrencia)
- Evaluación dental, ecotomografía renal, evitar deshidratación e irradiación del cuello
- Control ginecológico
- Estudio familiar
- Consejo genético

# Hiperparatiroidismo familiar aislado

## Familial Isolated Hyperparathyroidism (FIHP)

- Genéticamente heterogéneo, causado por diferentes variantes de expresión de mutaciones genéticas (MEN1, HRPT2, CaSR) u otros
- El receptor CaSR es menos sensible a los cambios en las concentraciones de calcio por lo que debe haber mayores concentraciones de éste para activarlo.
- PTH se mantiene alta a pesar de la calcemia.
- Aumento del número de células paratiroides

# Tratamiento FIHPT

- Quirúrgico. Exploración cervical, resección de las paratiroides e implante. Eventual timectomía en casos de recurrencia
- Mayor frecuencia de recurrencia
- Importante la monitorización clínica, bioquímica, renal, densidad ósea
- Estudio familiar

# Cáncer de paratiroides

- **Características**
- Muy baja incidencia
- Edad media, similar incidencia mujeres y hombres
- Mayor riesgo en pacientes con antecedente de Hiperparatiroidismo familiar y NEM1
- Antecedente de irradiación cervical previa
- **Patogenia**
- Diversas mutaciones



## Características clínicas para sospechar Cáncer de Paratiroides

- Edad menor de 55 años
- Acentuada hipercalcemia (75% >14 mg/dl) y niveles de PTH
- Severo compromiso óseo (Osteítis fibrosa 40 – 70%)
- Compromiso renal. Nefrocalcinosis o nefrolitiasis (30 – 60%)
- Aumento de volúmen cervical palpable (50%)
- Parálisis laríngea

# Diagnóstico diferencial HPP

	<b>PTH</b>	<b>Ca</b>	<b>Ca O 24 h</b>	<b>Ca/Creat</b>	<b>25 OH D</b>	<b>Tratamiento</b>
<b>HPP</b>	A - N	A	N - A	> 0.02	N - D	Qx
<b>Cáncer</b>	D	A	N - A		V	Médico
<b>HHF</b>	N	A	D	< 0.01	N	Médico
<b>HPP Def VitD</b>	A	N - A	D - N		D	Médico
<b>Hiperp Normo calcémico</b>	A	N	N		N	

A = Aumentado

D = Disminuído

N = Normal

V = Variable

# Conclusiones

- El HPP es principalmente asintomático y debe ser sospechado como primera instancia en hipercalcemia, PTH permite diferenciar de otras causas de hipercalcemia
- La determinación del índice Ca/Creatinina permite hacer diagnóstico diferencial entre HPP y otras causas de hipercalcemia como el HHF
- La determinación de 25 OH D es importante para evaluar casos de HPP no expresados o con mayores riesgos
- Una historia clínica adecuada, interpretación de los exámenes de laboratorio y la evolución, permiten realizar el diagnóstico diferencial con causas menos frecuentes o más graves de Hiperparatiroidismo
- Es fundamental hacer un diagnóstico temprano para un adecuado tratamiento y estudio de los parientes al momento de diagnosticar un Hiperparatiroidismo familiar ya que a pesar de ser un diagnóstico menos frecuente, algunos pueden tener una evolución de mayor gravedad

