

## DESARROLLO DE HIPERPARATIROIDISMO PRIMARIO EN EL SEGUIMIENTO DE UN PACIENTE CON ENFERMEDAD DE PAGET

FRANCISCO R. SPIVACOW

*Instituto de Investigaciones Metabólicas, Universidad del Salvador, Buenos Aires*

**Resumen** La asociación de hiperparatiroidismo primario y enfermedad de Paget varía entre 2.2 y 6%. Hasta el año 2006 se habían descrito 73 casos con simultaneidad de ambos diagnósticos. Se presenta el caso de un paciente varón de 68 años con un Paget poliostótico activo medicado durante 10 años con bisfosfonatos, con buena evolución. A los 10 años de seguimiento se observan elevados niveles de calcemia, calcio iónico, la fosfatasa alcalina (FAL), su isoenzima ósea (FAIO), e intactos los valores de parathormona (PTHi). Se establece el diagnóstico de hiperparatiroidismo primario. Dado el inestable estado general se decide postergar la cirugía y tratarlo con zoledronato IV con buena respuesta.

**Palabras clave:** enfermedad de Paget, seguimiento, desarrollo de hiperparatiroidismo primario

**Abstract** *Development of primary hyperparathyroidism in the follow-up of a patient with Paget's disease.* According to the medical literature, the association of primary hyperparathyroidism and Paget's disease varies from 2.2 to 6%. Up to the year 2006, a total of 73 cases had been described, where both diagnoses occurred simultaneously. However, no manifestation of primary hyperparathyroidism during the follow-up of Paget's disease has been reported in the revised literature. We report the case of a well-controlled patient, who developed primary hyperparathyroidism during the 10-year follow-up of Paget's disease. A 68-year-old male patient with active polyostotic Paget's disease was successfully treated with bisphosphonates for ten years. During follow-up, increased levels of calcemia, ionic calcium, alkaline phosphatase, bone alkaline phosphatase and intact parathyroid hormone values were registered. The patient was diagnosed with primary hyperparathyroidism. As a result of his unstable general health condition, surgery was postponed and intravenous zoledronic acid was prescribed, with a favorable outcome.

**Key words:** primary hyperparathyroidism, follow-up, Paget's disease

Si bien no hay estudios de prevalencia en nuestro medio, en países desarrollados como EE.UU., la enfermedad de Paget afecta al 1-3% de la población mayor de 40 años y 8-10% después de los 80 años<sup>1</sup>, mientras que el hiperparatiroidismo primario (HPP) está presente entre el 0.1% y el 1%<sup>2</sup>.

En la literatura médica es poco frecuente la asociación de ambas entidades, y en general ambas enfermedades coexisten desde el inicio, llevando el estudio de una de ellas al hallazgo de la otra<sup>3-5</sup>. La prevalencia de HPP y enfermedad de Paget asociadas se describe entre el 2.2-6.0% en la población mayor de 60 años<sup>5</sup>.

El diagnóstico de las dos enfermedades se produce en ocasiones en forma inesperada a través de un estu-

dio radiológico o bien de estudios bioquímicos de rutina, como el aumento de la fosfatasa alcalina o la aparición de hipercalcemia, como se observa en un 57% de los HPP<sup>6</sup>. La enfermedad de Paget se controla, en la mayoría de los casos, con el uso de diferentes bisfosfonatos<sup>7, 8</sup>, mientras que el HPP en general es de resolución quirúrgica<sup>9</sup>. Presentamos el caso de un paciente con enfermedad de Paget bien controlado seguido durante 10 años, que desarrolla un HPP en su seguimiento.

### Caso clínico

Paciente de sexo masculino de 68 años de edad, derivado en 1997 a nuestra Institución para confirmar el diagnóstico de enfermedad de Paget sospechado en una Rx de cadera realizada por su médico clínico. Como antecedentes personales presentaba: hipertensión arterial con un accidente cerebrovascular secundario del cual no quedaron secuelas, hipoacusia derecha y una cirugía Billroth II por úlcera duodenal; disminución y afinamiento del chorro miccional; fumador de 40 cigarrillos/día hasta los 50 años de edad. Al examen físico: frecuencia cardíaca (FC): 84 por minuto, ten-

Recibido: 29-III-2008

Aceptado: 16-IX-2008

**Dirección postal:** Dr. Francisco R. Spivacow, Instituto de Investigaciones Metabólicas, Libertad 836, 1012 Buenos Aires, Argentina  
Fax: 5031-9703 e-mail: spiva@idim.com.ar

sión arterial (TA):150/100, Talla:1.70 m. Peso: 96.5 kg, IMC: 33 kg/m<sup>2</sup>. Hígado a dos traveses del reborde costal. Resto del examen: negativo. Estaba medicado con nifedipina: 30 mg/d e indapamida 2.5 mg/d. Un examen de laboratorio inicial (6/97) mostró entre los datos relevantes: calcio sérico (Ca): 9.6 mg/dl (VN: 8.8-10.5 mg/dl), fósforo sérico (P): 3.6 mg/dl (VN: 2.7-4.5 mg/dl), PTHi: 64.4 pg/ml (VN: 10-65 pg/ml), FAL: 1378 UI/l (VN: 90-280 UI/l), FAIO: 94% (VN: 20-48%), deoxipiridinolina/creatinina en orina de 2 h (DPD): 16.4 nMol/mMol creatinina (VN: 2.3-5.4 nmol/mMol creatinina), 25 OHD:14.4 ng/ml (VN: 20-45 ng/ml), antígeno prostático específico (PSA): 5.6 ng/ml(VN: <.5.4 ng/ml). El centellograma óseo reveló: "Aumento anómalo de la concentración del radiotrazador en hemipelvis izquierda, raquis dorsolumbar (aplastamiento de algunas vertebrae lumbares), ambas clavículas y calota parietal derecha". Se solicitaron Rx de acuerdo al centellograma óseo, en donde se observaron cambios compatibles con enfermedad de Paget (Fig. 1). Un examen urológico encontró un nódulo prostático cuyo estudio histológico demostró un adenocarcinoma de próstata Gleason 2-3 bien diferenciado, con tejidos periprostáticos normales. Se comenzó tratamiento (8/97) con: acetato de leuprolide 7.5 mg (28 días), ciproterona 50 mg (4 comp/d), pamidronato (APD) 180 mg IV, citrato de calcio 630 mg/d + vitamina D 400 UD/d. La dieta del paciente contenía aproximadamente 800 mg/d de calcio, sin contar el suplemento administrado. En ocasiones se reforzaba el aporte de vitamina D con ergocalciferol. Al mes se repitieron estudios de laboratorio: FAL: 610, FAIO: 81%, *crosslaps* sérico (CTXs): 146 (VN: 74-550 pg/ml). Se

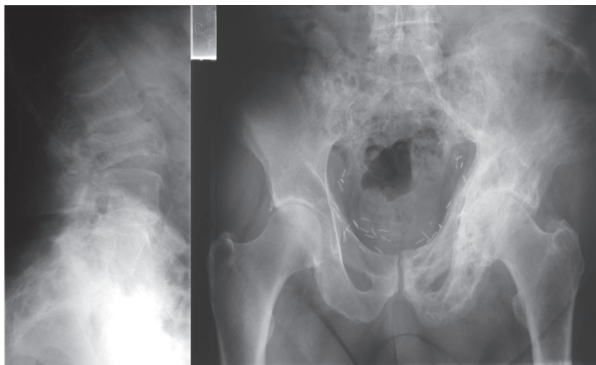


Fig. 1.- Agrandamiento vertebral con aplastamiento en L3 y en menor medida en L2 y cambios estructurales a predominio del coxal izquierdo, ambos compatibles con enfermedad de Paget

repitió dosis de 180 mg IV de pamidronato. Un análisis bioquímico luego de 2 meses mostró: Ca: 9.7, P: 3.6, PTHi: 45, FAL: 209, FAIO: 43%, CTXs: 158. Un nuevo centellograma óseo demostró atenuación de las imágenes hipercaptantes. En agosto/98 se realizó prostatectomía a pesar de la buena evolución clínica y bioquímica. La decisión la tomó el paciente que no quiso recibir drogas para tal fin. La evolución bioquímica posterior desde 2002 a 2005 mostró aumento del ácido úrico sérico con dos episodios de podagra, que obligaron a agregar allopurinol y el desarrollo de una gammopatía policlonal inespecífica. El filtrado glomerular osciló en todo el seguimiento entre 50 y 65 ml/min. La TA se mantenía controlada entre 135/85 mm Hg. El resto de los exámenes de rutina fueron normales. En las determinaciones del metabolismo fosfocálcico, a partir de marzo de 2005, se comenzó a observar aumentos del calcio sérico (10.9/11.2 mg%), la fosfatasa alcalina (722/700 UI/l), su isoenzima ósea (60/83%) con caída del fósforo sérico (2.7/2.8 mg/dl). El pamidronato IV se siguió aplicando cada 6 meses en dosis de 90 mg/dosis, más calcio y vitamina D. Se repitieron nuevas determinaciones de laboratorio en abril y agosto de 2005, cuyos resultados confirmaron la presencia de un HPP (Tabla 1). Si bien la calciuria de 24 h fue normal, una Rx de abdomen y una ecografía renal demostraron la presencia de un cálculo de 4 mm en riñón izquierdo. Una densitometría ósea (9/05) diagnóstico osteoporosis en columna lumbar (L2: *T-score*: -2.6) y osteopenia en cuello de fémur (*T-score*: -1.6). En la ecografía de paratiroides se encontró, junto al borde inferior del lóbulo tiroideo izquierdo, una imagen hipoeoica de 6.8 x 4.8 mm, sólida, compatible con agrandamiento paratiroideo. Un centellograma paratiroideo con Sesta-Mibi fue negativo. Posteriormente el paciente presentó un cuadro cardiológico con transaminasas elevadas, por el cual fue internado, aunque no se pudo establecer un diagnóstico definitivo. Apareció dificultad para caminar, arrastrando el miembro inferior izquierdo, una RMN cerebral no mostró cambios de interés, una RMN de columna lumbar demostró: listesis degenerativa en L4-L5 y colapso del muro posterior de L3. Dado que presentaba intenso dolor se realizó un bloqueo peridural con corticoides, mejorando notablemente. Dado el cuadro general del paciente se decidió en conjunto con su clínico, neurólogos, cardiólogos y nuestro grupo aplazar la cirugía paratiroidea. Se indicó en mayo/2006, 4 mg de ácido zoledrónico por vía IV, mejorando el cuadro clínico general y reduciendo en forma significativa los valores bioquímicos a los 48 días y aún más a los 4 meses de la infusión: Ca: 9.8 mg/dl, Cai: 4.6, P: 2.6, PTHi: 110, FAL: 179, FAIO: 50%, CTX: 500, Cl Cr: 68 ml/min, PSA: 0.9.

Actualmente el paciente se encuentra compensado y ha reanudado su trabajo de ingeniero.

TABLA 1.- Confirmación bioquímica de hiperparatiroidismo primario (HPP)

Fecha	Confirmación bioquímica								
	Ca	Cai	P	PTHi	FAL	FAIO	CICr	Cao	Proteinograma
04/05	10.5	5.0	3.2	68.6	-	-	-	-	-
08/05	10.8	5.3	3.0	54.5	622	79.7	62.6 ml/min	208	Normal

Ca: calcemia, Cai: calcio iónico, P: fosfatemia, PTH: parathormona intacta, FAL: fosfatasa alcalina, FAIO: fosfatasa alcalina, isoenzima ósea, CICr: clearance de creatinina, Cao: calcio urinario en 24 horas

## Discusión

El primer desafío que nos planteó el caso fue diferenciar un carcinoma de próstata con metastasis óseas, de un Paget polioestótico activo, considerando que el paciente presentaba ambos diagnósticos. Si bien se pensó en realizar una biopsia ósea, el buen estado general, la rápida respuesta al tratamiento urológico, el informe que el carcinoma estaba circunscripto, la presencia de hipoacusia, un centellograma óseo que confirmaba la afectación de la zona petrosa correspondiente, el agrandamiento vertebral con deformidad estructural ósea y la respuesta al pamidronato nos sugirieron que los síntomas y signos eran atribuibles a una enfermedad de Paget. La evolución posterior confirmó esta conclusión, por lo cual junto a los urólogos tratantes se descartó secundarismo óseo vinculado a su carcinoma de próstata. Hasta 3/2002 el paciente se mantuvo estable y luego lentamente comenzó a elevar los valores de la FAL. De todos modos se resolvió continuar con el mismo esquema terapéutico. En 2005, la aparición de calcio total e iónico elevados con fósforo bajo nos hizo sospechar el diagnóstico de HPP.

La mayoría de las hipercalcemias en pacientes con enfermedad de Paget ocurren por deshidratación y/o inmovilización; en otras ocasiones pueden estar asociadas una hipercalcemia maligna, un mieloma múltiple o una enfermedad metastásica. En todos estos casos, como en la mayoría de las hipercalcemias, la parathormona es baja<sup>10</sup>, mientras que el paciente descripto tenía valores elevados de PTHi, inapropiados para los niveles del calcio iónico. Presentaba además signos característicos de HPP: osteoporosis, litiasis renal, hipercalcemias con hipofosfatemia y otros signos menores como antecedentes de úlcera gastroduodenal, HTA, aumento de FAL y FAIO que definieron el diagnóstico<sup>11</sup>.

Por lo tanto, en este caso estábamos en presencia de un paciente con enfermedad de Paget e HPP asociado. El primer caso descripto corresponde a Albright<sup>3</sup> en el año 1937 en una mujer de 44 años. Nuestro grupo informó en 1997<sup>4</sup> cinco pacientes con esta asociación, existiendo hasta ese momento en la literatura 27 casos. Gutteridge et al<sup>6</sup> describen la asociación de enfermedad de Paget e HPP en 30 pacientes, mientras un trabajo reciente<sup>12</sup> menciona que existen 73 casos descriptos en la literatura en los cuales ambas entidades son diagnosticadas casi en forma simultánea. La diferencia fundamental de nuestro caso con los precedentes, reside en el desarrollo de HPP en el curso del seguimiento de la enfermedad de Paget. Algunos factores que podrían contribuir al desarrollo del HPP en este caso serían: la cirugía gastroduodenal previa, que deterioró la absorción de calcio, o un probable déficit de vitamina D. En ningún momento del seguimiento encontramos valores bajos de 25 OH D mientras que la calcemia, el calcio iónico y la calciuria, hasta que se desencadenó el HPP, se mantu-

vieron en valores normales. El paciente en todo momento mantuvo un aporte de calcio y vitamina D adecuados. Sin embargo, en algunas ocasiones fue hallada una PTHi elevada sin causa clara que la justificara. Siris<sup>13</sup> hipotetiza que el hiperparatiroidismo secundario sostenido, debido al ingreso excesivo de calcio en el hueso con enfermedad de Paget, llevaría inicialmente a una hiperplasia paratiroidea y luego al desarrollo de uno o varios adenomas autónomos, hipercalcemia y posterior regresión del tejido paratiroideo hiperplásico no autónomo. Esto fue corroborado por Meunier et al<sup>14</sup> en un 45% de biopsias óseas de pacientes con enfermedad de Paget no complicada. Otras explicaciones podrían ser el uso crónico de bisfosfonatos, en este caso pamidronato, que podría provocar un hiperparatiroidismo secundario "intermitente" que serviría como base para el autonomismo paratiroideo posterior, o bien los valores límites del filtrado glomerular que podrían haber provocado leves aumentos de la PTHi.

El HPP en pacientes con enfermedad de Paget incrementa el número de osteoclastos multinucleados y aumenta marcadamente la superficie de reabsorción comparada con el hueso normal<sup>15</sup>. Quizás esto explique el aumento progresivo de la FAL, FAIO y CTX. Sin embargo el mecanismo íntimo es aún desconocido. En definitiva, si bien muchos autores coinciden en la necesidad de evitar un hiperparatiroidismo secundario en el paciente con Paget<sup>12</sup>, en este caso no fue claro poder confirmar que el mismo estuvo presente y fue causa de la autonomía paratiroidea posterior. En 17/18 pacientes con Paget asociado a HPP, Gutteridge et al<sup>5</sup> observan un descenso del 18 al 68% de la FAL luego de la paratiroidectomía. En este paciente no pudimos evaluar esa respuesta por no realizarse cirugía. Fue llamativa para nosotros la respuesta que tuvo el paciente al uso del zoledronato, aunque consideramos que un bisfosfonato tan potente pudo haber inhibido marcadamente la resorción ósea, reduciendo la calcemia, el calcio iónico, los marcadores del remo-delado óseo, aunque no afectando mayormente los valores de parathormona.

En definitiva, el interés de este caso reside en presentar, quizás, la primera descripción en donde se observa, luego de 10 años, la aparición y desarrollo de un HPP en el seguimiento y tratamiento de un paciente con enfermedad de Paget. Si la asociación de ambos tiene una base genética común o son asociaciones fortuitas, o bien si el hiperparatiroidismo secundario previo puede contribuir a la autonomía de algún foco glandular, trabajos de investigación futuros podrán aclarar estas dudas.

## Bibliografía

1. Siris ES, Canfield RE. Paget's disease of bone. In: Becker KL. (ed). Principles and Practice of Endocrinology and Metabolism. Philadelphia: J.B. Lippincott: 1990; p 504-12.

2. Boonstra C, Jackson C. Serum calcium survey for hyperparathyroidism: Results in 50 000 clinic patients. *Am J Clin Pathol* 1971; 55: 523-8.
3. Albright F, Aub JC, Bauer W. Hyperparathyroidism. *JAMA* 1934; 102: 1276-87.
4. Sarli MA, Spivacow R, Morillo S, Zanchetta JR. Asociación entre enfermedad de Paget e hiperparatiroidismo primario. *Medicina (Buenos Aires)* 1997; 57: 685-92.
5. Gutteridge DH, Gruber HE, Kermod DG, Worth GK. Thirty cases of concurrent Paget's disease and primary hyperparathyroidism: sex distribution, histomorphometry, and prediction of the skeletal response to parathyroidectomy. *Calcif Tissue Int* 1999; 65: 427-35.
6. Mundy GR. Primary hiperparathyroidims: changes in the pattern of clinical presentation. *Lancet* 1980; 21: 1317-20.
7. Walsh JP, Ward LC, Stewart GO, et al. A randomized clinical trial comparing oral alendronate and intravenous pamidronate for the treatment of Paget's disease of bone. *Bone* 2004; 34: 747-54.
8. Hosking D. Pharmacological therapy of Paget's and other metabolic bone disease. *Bone* 2006; 38: 83-7.
9. AACE/AAES Task Force on Primary Hyperparathyroidism. The American Association of Clinical Endocrinologists and the American Association of Endocrine Surgeons Position Statement on the Diagnosis and Management of Primary Hyperparathyroidism. *Endocr Pract* 2005; 11: 49-54.
10. Bilezikian JP. Clinical Review 51. Management of hypercalcemia. *J Clin Endocrinol Metab* 1993; 77: 1445-9.
11. Bilezikian JP, Potts JT, El-Hajj Fuleihan G, et al. Summary statement from a Workshop on Asymptomatic Primary hyperparathyroidism: a perspective for the 21<sup>st</sup> century. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87: 5353-61.
12. Brandi ML, Falchetti A. What is the relationship between Paget's disease of bone and hyperparathyroidism? *J Bone Miner Res* 2006; 21: 69-74.
13. Siris E. Epidemiologic aspects of Paget's disease: Family history and Relationships with other medical conditions. *Semin Arthr Rheum* 1994; 23: 222-5.
14. Meunier PJ, Coindre JM, Edouard CM, Arlot ME. Bone histomorphometry in Paget's disease. *Arth Rheum* 1980; 23: 1095-103.
15. Bordier P, Rasmussen H, Dorfmann H. Effectiveness of parathyroid hormone, calcitonin and phosphate on bone cells in Paget's disease. *Am J Med* 1974; 56: 850-7.

-----

*En la escuela primaria hay un límite máximo de alumnos para cada maestro, en la escuela secundaria lo mismo: para qué decir en las escuelas vocacionales, escuelas militares o navales, seminarios, noviciados. Se considera absurdo admitir más de treinta alumnos por maestro en los grados pero se acepta como muy natural que haya 3 000 alumnos para un profesor en la Facultad de Medicina.*

Eduardo Braun Menéndez (1903-1959)

Conferencia, 1956.