

ENDOCRINOLOGÍA Y NUTRICIÓN

www.elsevier.es/endo



CARTAS CIENTÍFICAS

Hiperparatiroidismo primario en paciente con enfermedad de Paget ósea

Primary hyperparathyroidism in a patient with Paget's bone disease

La enfermedad de Paget es una entidad de etiología desconocida y de patogenia compleja que induce una excesiva reabsorción ósea por los osteoclastos¹. La médula ósea es sustituida por tejido vascular conectivo fibroso, mientras que el hueso neoformado se dispone de manera desorganizada en forma de láminas, dando el aspecto característico en mosaico.

La mayoría de los pacientes están asintomáticos y los que presentan clínica se caracterizan por dolor y deformidades óseas.

La asociación entre Paget e hiperparatiroidismo primario (HPP) es poco frecuente, a pesar de la incidencia relativamente alta de ambas enfermedades. Parece que las alteraciones metabólicas producidas por la enfermedad de Paget constituyen un factor de estrés para la homeostasis normal del calcio que conlleva a una hiperfunción de las glándulas paratiroides¹.

La hipercalcemia es rara en pacientes con Paget, apareciendo principalmente cuando la enfermedad de Paget se encuentra en fase activa poliostótica, en situaciones de inmovilización o deshidratación².

Es importante considerar el HPP en pacientes con enfermedad de Paget debido a la mejoría sintomática que presentan estos pacientes tras tratamiento quirúrgico.

Se trata de una mujer de 66 años remitida desde atención primaria a consultas de Reumatología por osteopenia objetivada en radiografía de columna lumbar. Como antecedentes personales presentaba obesidad de grado II (índice de masa corporal de 36 kg/m²), hernia de hiato y menopausia a los 52 años. No había presentado episodios previos de cólicos renoureterales ni fracturas óseas, ni presentaba antecedentes familiares de enfermedad ósea.

La paciente refería dolor lumbar irradiado al glúteo derecho hasta el tobillo de 10 años de evolución que había aumentado de intensidad en los 2 últimos años. A pesar de esto, la paciente tenía una vida activa y realizaba ejercicio físico ocasionalmente.

En la exploración física presentaba dolor a la palpación desde D6-D9 y desde L3-S1.

En el estudio analítico realizado en octubre de 2006 destacaban concentraciones elevadas de fosfatasa alcalina (FA) (309 U/l [límites normales LN 35–104]); calcio (11,4 mg/dl

[LN: 8,5–10,5]); calciuria en orina de 24 h (180,9 [LN: 50–250 mg/24 h]); fosfato (2,94 mg/dl [LN: 2,5–4,5]); vitamina D (14 ng/ml [LN: 11–43]) y PTH (93 pg/ml [LN: 15–65]).

La densitometría ósea realizada mostraba T score en la columna lumbar de –3,3 DE (osteoporosis lumbar) y T score en fémur de –1,4 DE (osteopenia). La radiografía ósea mostraba zonas radiolucidas en la parte convexa de la tibia derecha, y ensanchamiento y engrosamiento del cráneo.

En la gammagrafía ósea se observaba un aumento difuso de actividad osteogénica intenso en la calota y en dos tercios superiores de la tibia derecha, sugerentes de enfermedad ósea de Paget, y datos de poliartropatía degenerativa crónica (fig. 1).

La paciente comenzó un tratamiento con vitamina D (calcifediol) y oseína-hidroxiapatito, y ante la sospecha de HPP fue remitida a Endocrinología, pero la paciente no acudió.

Tras 2 meses de tratamiento y ante la persistencia de cifras elevadas de FA y sintomatología dolorosa, ingresó para un tratamiento con ácido zoledrónico intravenoso.

Revisada de nuevo en marzo de 2007, persistían concentraciones elevadas de calcio (11,4 mg/dl), PTH (93 pg/ml) y FA, por lo que fue remitida de nuevo a consultas de Endocrinología.

Ante la sospecha de HPP se realizó gammagrafía paratiroidea, siendo el estudio compatible con adenoma paratiroides inferior izquierdo (fig. 2). La paciente fue intervenida en marzo de 2008, realizándose paratiroidectomía inferior izquierda que transcurrió sin complicaciones posquirúrgicas. La anatomía patológica confirmó un adenoma de células claras. En el postoperatorio inmediato se evidenció la normalización de la calcemia. Seis meses después de la cirugía se confirmó la curación del hiperparatiroidismo (Ca de 9,6 mg/dl y PTH de 60,8 pg/ml) y la paciente reinició el tratamiento con bisfosfonatos y suplementos orales de calcio.

La paciente ha continuado revisiones en consultas de Endocrinología y Reumatología, presentando mejoría de la sintomatología ósea. La última densitometría realizada 1 año tras la cirugía muestra marcada mejoría (T score de la columna lumbar de –2,3 DE y T score del fémur de –1,3 DE). Asimismo, los últimos parámetros analíticos obtenidos se encuentran dentro de la normalidad (calcio de 9,6 mg/dl; PTH de 50 pg/ml; vitamina D de 38 ng/ml y FA de 71 U/l).

La enfermedad de Paget (también llamada osteítis deformante) fue descrita por primera vez por Sir James Paget en 1877, como una enfermedad crónica metabólica del hueso que condicionaba la aparición de deformidades óseas. Se caracteriza por un aumento de la actividad

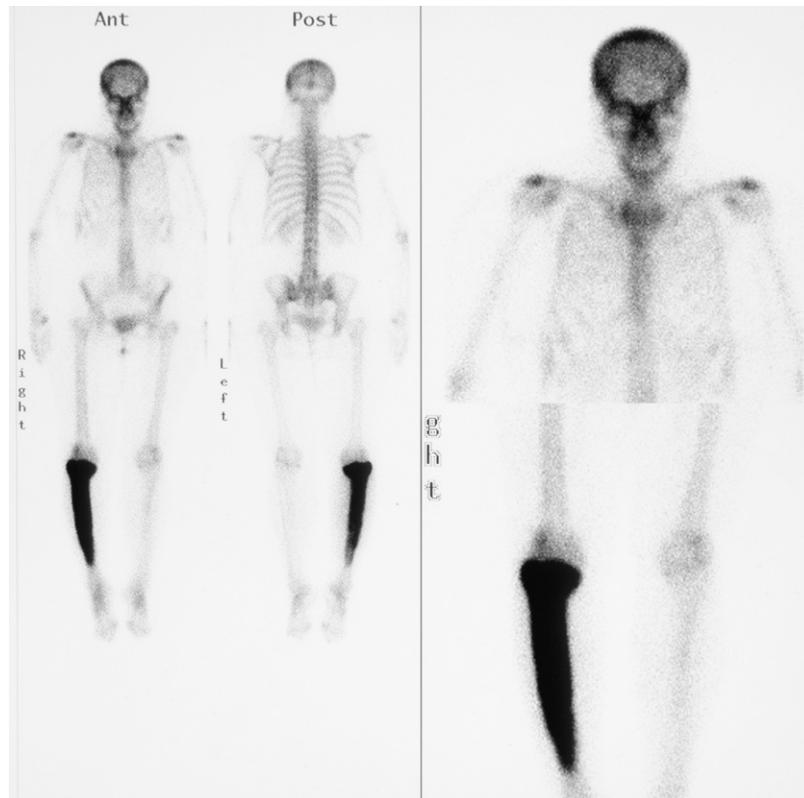


Figura 1 Gammagrafía ósea con aumento de actividad osteogénica en calota y dos tercios superiores de la tibia.

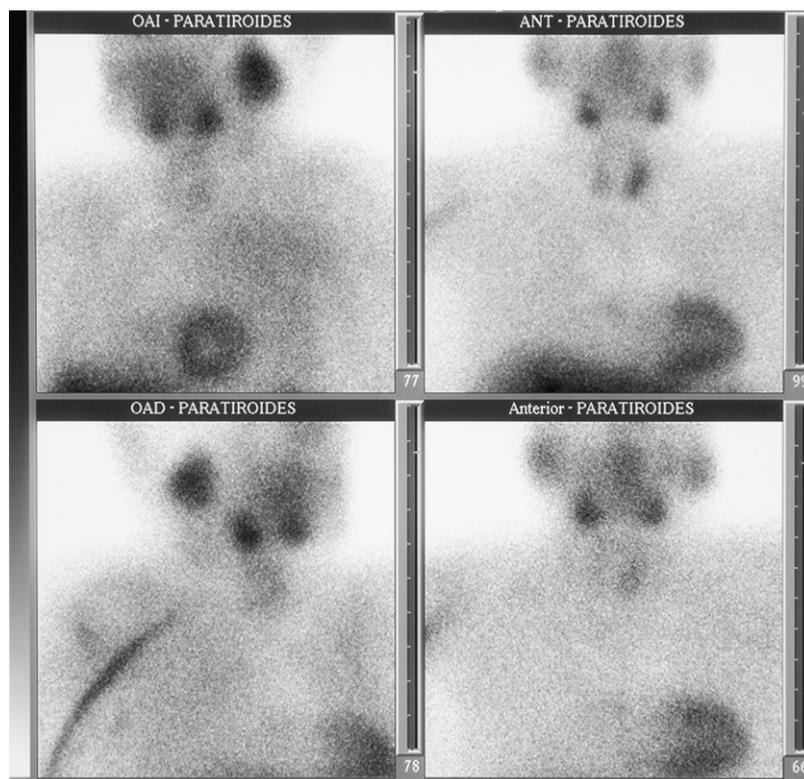


Figura 2 Gammagrafía paratioridea.

osteoclástica seguido de un aumento de la formación ósea por los osteoblastos con alteración en la arquitectura normal del hueso. La enfermedad suele dividirse en 2 fases en

función de si en el hueso afectado predominan la destrucción o la remodelación ósea, distinguiéndose una fase destructiva o precoz y una fase remodelativa.

Es difícil estimar la prevalencia, debido a que la mayoría de los pacientes están asintomáticos, pero oscila entre el 2–3% de la población, con una edad media superior a los 40 años³. Es muy frecuente en Inglaterra, EEUU, Australia y Europa occidental, y es rara en Asia, India y Escandinavia.

La etiología es desconocida, pero los estudios demuestran que factores genéticos e infecciones virales podrían jugar un papel importante en la patogenia. Entre el 14–25% de los familiares de enfermos de Paget contraen la enfermedad⁴. Nuestra paciente no tenía antecedentes familiares de enfermedad ósea.

En la mayor parte de los pacientes, el diagnóstico es incidental por unas cifras elevadas de FA plasmática o por alteraciones en radiografías realizadas por otro motivo. Las zonas más frecuentemente afectadas son la pelvis, la columna lumbar, los huesos largos y el cráneo. Las 2 principales manifestaciones clínicas son dolor y deformidades óseas. En otras ocasiones, aparecen fracturas y, raramente, tumores óseos (0,7–1%), siendo el de peor pronóstico el osteosarcoma, las complicaciones neurológicas (causadas por compresión nerviosa debido a crecimiento del hueso) o las alteraciones cardíacas, como estenosis aórtica o anomalías en la conducción cardíaca.

El diagnóstico debe sospecharse en pacientes por encima de 40 años, con cifras elevadas de FA, excluyendo enfermedad hepatobiliar. La medida de osteocalcina (marcador de formación ósea) es menos sensible que la concentración de FA. La medida de hidroxiprolina en orina es útil, pero no está disponible en todos los centros.

El calcio y el fosfato sérico son normales en la mayoría de los pacientes con enfermedad de Paget; sin embargo, se puede observar hipercalcemia e hipercalcemia en situaciones de inmovilización o cuando se produce alguna fractura². Nuestra paciente no se encontraba en ninguna de estas 2 situaciones.

En cuanto a los valores de PTH, suelen estar en límites normales. Sin embargo, se ha observado elevación de PTH en el 12–18% de los pacientes con enfermedad de Paget cuando la enfermedad se encuentra en fase muy activa, y esta elevación se correlaciona con los niveles de FA y no con los niveles de calcio⁵. En el caso de nuestra paciente, la presencia de hipercalcemia y elevación de PTH hizo sospechar el diagnóstico de HPP asociado.

En pacientes asintomáticos no se requiere tratamiento. En la [tabla 1](#) se recogen las indicaciones de tratamiento de la enfermedad de Paget ósea⁶.

Los bisfosfonatos son los fármacos de primera elección para la enfermedad de Paget, ya que inhiben la reabsorción ósea. Estudios randomizados no han mostrado diferencias en el control del dolor con distintos bisfosfonatos. Pueden administrarse de forma oral o intravenosa. El déficit de vitamina D y de calcio es frecuente en pacientes mayores con enfermedad de Paget, y es importante corregirlo antes de dar bisfosfonatos para evitar complicaciones, tales como la hipocalcemia. Cuando existe osteoartritis asociada pueden usarse antiinflamatorios. La respuesta al tratamiento farmacológico se determina por la disminución de FA y la mejoría del dolor óseo. La cirugía se reserva para casos de osteoartritis deformantes y fracturas.

La afectación ósea del HPP refleja un aumento importante y generalizado de la reabsorción ósea, que se acompaña del reemplazamiento fibrovascular de la médula ósea y de

Tabla 1 Indicaciones del tratamiento con agentes antirreabsortivos en la enfermedad ósea de Paget

Síntomas resultantes de lesiones óseas activas:

- Dolor óseo
- Cefalea por afectación del cráneo
- Dolor de espalda debido a radiculopatía o artropatía
- Otros síndromes neurológicos
- Fisura o fracturas

Profilaxis, aun en pacientes asintomáticos, cuando existe riesgo de progresión y de complicaciones, tales como fractura en huesos largos o compresión nerviosa

Cirugía electiva prevista (por ejemplo, reemplazo de cadera)

Hipercalcemia resultante de la inmovilización

elevada actividad osteoblástica. En las radiografías se aprecia desmineralización generalizada del hueso, reabsorción subperióstica, quistes óseos, tumores pardos u osteoclastomas y fracturas patológicas⁷.

En la actualidad, la mayor parte de los casos son asintomáticos y se suelen diagnosticar, al igual que la enfermedad de Paget, de forma incidental.

La marcada actividad osteoclástica del HPP empeora claramente los síntomas óseos de la enfermedad de Paget.

Desde la primera descripción de asociación entre HPP y Paget realizada por Albright y Reifenstein en 1934⁸, se han descrito 73 casos en la literatura médica. La prevalencia de esta asociación oscila entre el 2,2–6% con una media del 4%. Etiológicamente, no hay evidencia de que estos 2 desórdenes vayan unidos. Parece que las alteraciones metabólicas producidas por la enfermedad de Paget constituyen un factor de estrés para la homeostasis normal del calcio en los líquidos extracelulares que puede favorecer una hiperfunción de las glándulas paratiroides¹.

Estudios recientes de biología molecular de ambas enfermedades podrían ofrecer claves para comprender la patogenia común de estos 2 desórdenes. La enfermedad de Paget es una enfermedad genéticamente heterogénea. Las mutaciones más frecuentes halladas se encuentran en el cromosoma 1, en la secuencia SQSTM1, que codifica la proteína p62, que forma parte del factor de transcripción NF-KB, crucial para la diferenciación y actividad de osteoclastos⁹. Curiosamente, este factor de transcripción también interviene en la NEM1¹⁰. Los genes involucrados en el Paget y en NEM1 comparten NF-KB como factor de transcripción. Hacen falta más estudios para establecer la potencial interacción entre SQSTM1 y los genes de la NEM1 en el control de NF-KB y su significado en los tumores endocrinos y la reabsorción ósea.

Creemos que es importante considerar la posible asociación del HPP primario concomitante en pacientes con enfermedad de Paget con concentraciones de calcio y de PTH elevadas, debido a la posibilidad de mejoría sintomática con tratamiento quirúrgico. Se recomienda una evaluación rutinaria de calcio, fosfato y PTH, tanto en el diagnóstico como durante el seguimiento de enfermos con Paget.

Nuestra paciente tras la cirugía presentó una mejoría llamativa en la densitometría ósea y también mejoraron sus dolores osteoarticulares. Aunque el efecto de la paratiroidi-

dectomía sobre la mejoría del dolor osteoarticular es incierto, lo que sí sabemos es que se produce una mejoría en la densidad mineral ósea y una disminución en el riesgo de fractura. El mecanismo implicado sería una restauración de la pulsatilidad de la PTH tras la cirugía, junto con un aumento de la mineralización y de la formación ósea. En esta mejoría de la paciente probablemente contribuyeron tanto la cirugía paratiroidea como el tratamiento médico con bisfosfonatos.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

- Pino Rivero V, Trinidad Ruiz G, Pardo Romero G, Pantoja Hernández C, González Palomino A. Association between primary hyperparathyroidism and Paget's disease. *An Otorrinolaringol Ibero Am.* 2005;32:317–22.
- Lester E. Paget' disease and primary hyperparathyroidism. *BMJ.* 1978;6120:1111–2.
- Ibor I, Merino J, López-Vinagre E, Larrea A, Rodríguez-Íñigo MA. Dificultades quirúrgicas en el paciente con enfermedad de Paget: revisión bibliográfica. *REEMO.* 2009;18:20–3.
- Haslam SI, Van Hul W, Morales-Piga A, Balemans W, San-Millan JL, Nakatsuka K, et al. Paget's disease of bone: Evidence for a susceptibility locus on chromosome 18q and for genetic heterogeneity. *J Bone Miner Res.* 1998;13:911–7.
- Siris ES, Clemens TP, McMahon D, Gordon A, Jacobs TP, Canfield RE. Parathyroid function in Paget'disease of bone. *J Bone Mine Res.* 1989;4:75–9.
- Michael P, Whyte MD. Paget's disease of bone. *N Engl J Med.* 2006;355:593–600.
- Reed Larsen P, Kronenberg H, Melmed S, Polonsky K. Williams. *Tratado de Endocrinología.* 10 ed. 2003: 26. p. 1429–30.
- Albright F, Aud J, Bauer W. Hyperparathyroidism. *JAMA.* 1934;102:1276–87.
- Falchetti A, Di Stefano M, Marini F, Del Monte F, Mavilia C, Strigoli D, et al. Two novel mutation at exon 8 of the sequestosome 1 (SQSTM1) gene in an Italian series of patients affected by Paget's disease of bone. *J Bone Miner Res.* 2004;19:1013–7.
- Chandrasekharappa SC, Guru SC, Manickam P, Olufemi SE, Collins FS, Emmert-Buck MR, et al. Positional cloning of the gene for multiple endocrine neoplasia type 1. *Science.* 1997;276:404–7.

María Guadalupe Guijarro de Armas^{a,*}, Isabel Pavón de Paz^a, Jaime Zubieta Tabernero^b, Soralla Civantos Modino^a, July Maribel Montaña Martínez^a y Patricia Díaz Guardiola^c

^a*Servicio de Endocrinología y Nutrición, Hospital Universitario Getafe, Getafe, España*

^b*Servicio de Reumatología, Hospital Universitario Getafe, Getafe, España*

^c*Servicio de Endocrinología y Nutrición, Hospital Infanta Sofía, Madrid, España*

*Autor para correspondencia.

Correo electrónico: docguada@hotmail.com
(M.G. Guijarro de Armas).

doi:10.1016/j.endonu.2010.02.004

Síndrome de Cushing independiente de corticotropina secundario a hiperplasia suprarrenal macronodular

ACTH-independent Cushing's syndrome secondary to macronodular adrenal hyperplasia

El síndrome de Cushing (SC) independiente de corticotropina (ACTH) secundario a hiperplasia suprarrenal macronodular fue descrito en 1964 por primera vez por Kirshner et al, y es una causa rara de SC endógeno. El SC endógeno se caracteriza por síntomas y signos clínicos derivados de la exposición crónica al exceso de glucocorticoides. Es una entidad poco frecuente con una incidencia de 4–6 casos por millón de habitantes/año¹. En el 80–85% de los casos, es dependiente de ACTH, generalmente debido a un adenoma hipofisario secretor de ACTH. En el 15–20% restante, es independiente de ACTH, secundario a un tumor suprarrenal unilateral en la mayoría de los casos. La hiperplasia suprarrenal macronodular representa menos del 1% de las causas de SC

endógeno². Los síntomas y los signos clínicos derivados del hipercortisolismo suelen aparecer tras décadas de evolución. Típicamente, se produce un exceso de cortisol de forma aislada, aunque en ocasiones se pueden secretar mineralocorticoides y esteroides sexuales de forma asociada.

Presentamos el caso de un varón de 61 años con antecedentes personales de hipertensión arterial de difícil control con 3 fármacos, diabetes mellitus de 6 meses de evolución en tratamiento con 48 unidades de insulina (0,53 U/kg/día), tabaquismo y enfermedad pulmonar obstructiva crónica. Acudió a la consulta para estudio de masas suprarrenales detectadas en una tomografía computarizada (TC) de forma casual. Refería ganancia ponderal no cuantificada, astenia grave y hematomas frecuentes ante mínimos traumatismos. En la exploración física destacaba: peso de 89 kg; índice de masa corporal de 34,74 kg/m²; perímetro de cintura de 111 cm; presión arterial de 168/103 mmHg; obesidad de predominio central sin otros estigmas de hipercortisolismo y edemas con fóvea en los miembros inferiores. Se inició el estudio solicitando catecolaminas, metanefrinas, ácido vanilmandélico en orina de 24 h, así como la determinación de 17 hidroxiprogesterona y sulfato de dehidroepiandrosterona en el plasma, con cifras