

Hiperparatiroidismo primario diagnosticado y tratado quirúrgicamente durante la gestación



Primary hyperparathyroidism diagnosed and treated surgically during pregnancy

El hiperparatiroidismo primario (HPP) durante la gestación es una afección excepcional cuyos síntomas pueden confundirse con los propios del embarazo¹. Los cambios fisiológicos experimentados dificultan el diagnóstico del HPP^{1,2}. La hipoalbuminemia, el transporte de calcio a través de la placenta, las concentraciones elevadas de estrógenos y el incremento de la filtración glomerular con el consiguiente aumento de la excreción urinaria de calcio propias del embarazo hacen que las concentraciones de calcio en sangre se encuentren aparentemente bajas, contribuyendo así a enmascarar un HPP².

Se han descrito complicaciones maternas hasta en el 67% de las pacientes^{3,4} (hiperémesis, nefrolitiasis, debilidad muscular y síntomas psíquicos, entre otros)⁵ y en el 80% de los fetos (hipoparatiroidismo, tetania hipocalcémica, retraso mental y bajo peso al nacer)⁵. La enfermedad no tratada puede alterar el desarrollo fetal² y aumentar su mortalidad⁵.

El diagnóstico es analítico (valores elevados de calcio sérico y de PTH) y se debe plantear el diagnóstico diferencial con la hipercalcemia hipocalciúrica familiar fundamentalmente⁶. Para el diagnóstico de localización del HPP son útiles la ecografía cervical y la gammagrafía de paratiroides con ^{99m}Tc-sestamibi, si bien esta última está contraindicada durante el embarazo por el riesgo de radiación fetal⁴.

Las opciones del tratamiento médico incluyen la hidratación y la administración de calcitonina para el control a corto plazo, los bifosfonatos para urgencias médicas ya que atraviesan la placenta, y los calcimiméticos como el cinacalcet que controlan la hipercalcemia de forma prolongada, pero con poca experiencia durante la gestación⁷. El tratamiento apropiado puede reducir hasta 4 veces las complicaciones³.

Presentamos el caso de una paciente de 36 años, exfumadora, sin enfermedades relevantes y operada de septoplastia en la infancia. Como antecedentes familiares destacaba cáncer de esófago y estómago a los 64 años en su padre; hipertiroidismo en tías paternas, y en su tía abuela materna cáncer de pulmón y adenoma de paratiroides intervenido.

En sus antecedentes obstétricos destacaban 2 gestaciones previas con 2 partos eutócicos a término en 2012 y 2013, naciendo 2 mujeres con buenos pesos. En ambas gestaciones presentó hiperémesis gravídica; durante el seguimiento de su segundo embarazo presentó test de O'Sullivan alterado, con posterior test largo de sobrecarga oral de glucosa (SOG) negativo.

Actualmente cursaba una gestación controlada en una clínica privada, con analítica de primer trimestre dentro de los límites de la normalidad y cribado de aneuploidías de bajo riesgo. En agosto de 2016, a las 7 semanas de

gestación, comenzó con náuseas y vómitos y perdió 5 kg de peso; tras una analítica dentro de los límites de la normalidad se le pautó metoclopramida. Ante el hallazgo a las 17 semanas de calcio total sérico de 12,9 mg/dl (valores normales: 8,6-10,2 mg/dl) se determinó PTH, que resultó 264 pg/ml (límites normales: 12-65 pg/ml). Se le diagnosticó HPP y se ingresó en el mismo centro durante 2 días para hidratación; el calcio total sérico al alta era 11,3 mg/dl, y no se realizaron determinaciones de albúmina sérica ni de calciuria. La ecografía cervical describía una lesión sugestiva de adenoma de paratiroides posterior a polo superior del lóbulo tiroideo derecho y la ecografía renal una nefrocalcinosis. Posteriormente acudió a nuestras consultas de toxicología de alto riesgo para tratamiento.

En nuestro hospital se completó el estudio con la participación multidisciplinar de los servicios de obstetricia, endocrinología y otorrinolaringología.

A la espera de los resultados de las pruebas complementarias solicitadas por dichos servicios, la paciente comenzó con vómitos incoercibles y mal estado general; la exploración física destacaba deshidratación, y en la analítica se observó un calcio sérico de 13,6 mg/dl (14,2 mg/dl corregido con albúmina) y magnesio de 1,48 mg/dl (rango normal: 1,8-2,4 mg/dl), por lo que ingresó para tratamiento médico de soporte y control de la sintomatología.

Permaneció en observación con sueroterapia intensa (3 l al día) y controles analíticos. En la [figura 1](#) se recogen las cifras de calcio sérico total que presentó durante su ingreso.

La analítica completa presentó los siguientes valores: Hb 8,8 g/dl, calcio 11,5 mg/dl (12,1 mg/dl corregido con albúmina), fósforo 1,7 mg/dl, IGF-1 63 ng/ml, vitamina D (calcidiol) 15 ng/ml, PTH 94 pg/ml, potasio, cloro, creatinina, hormonas tiroideas, anticuerpos antitiroideos, cortisol basal diurno sérico, GH, calcitonina, prolactina, FSH, LH, gastrina, marcador Ca 19.9 y cromogranina A sérica normales, así como 5-hidroxiindolacético, ácido vanilmandélico, catecolaminas y metanefrinas en orina de 24 h.

Tras descartar feocromocitoma mediante la analítica no existía contraindicación quirúrgica, por lo que se le programó una cirugía mínimamente invasiva a las 21 semanas y 4 días de gestación. Se realizó una paratiroidectomía superior derecha. Se obtuvo una pieza quirúrgica de 15 mm de diámetro máximo y 773 mg de peso (dimensiones normales de la paratiroides: 5 mm de diámetro máximo y 30 mg de peso). Se objetivó un descenso intraoperatorio de la PTH del 69,23% (prequirúrgica 156 pg/ml, y 48 pg/ml a los 15 min de la extirpación del adenoma), por lo que se decidió no explorar el resto de glándulas. En la biopsia intraoperatoria se identificó paratiroides de peso aumentado compatible con adenoma/hiperplasia. En el estudio diferido se informó de paratiroides con alteraciones histológicas compatibles con adenoma/hiperplasia de paratiroides.

Durante el postoperatorio inmediato la paciente presentó de forma transitoria parestesias en ambas manos; la determinación de calcio sérico cada 12 h no detectó hipocalcémias tempranas ni tardías, ni otras complicaciones, y no requirió suplementos de calcio. El calcio sérico total a las 24 h era 8,5 mg/dl (9,3 mg/dl corregido con albúmina), con calcio ionizado 1,16 mmol/l (rango normal: 1,15-1,29), albúmina 3 g/dl (rango normal: 2,8-5) y fosfato 2,8 (rango normal: 2,7-4,5). Dada la buena evolución se le dio de alta

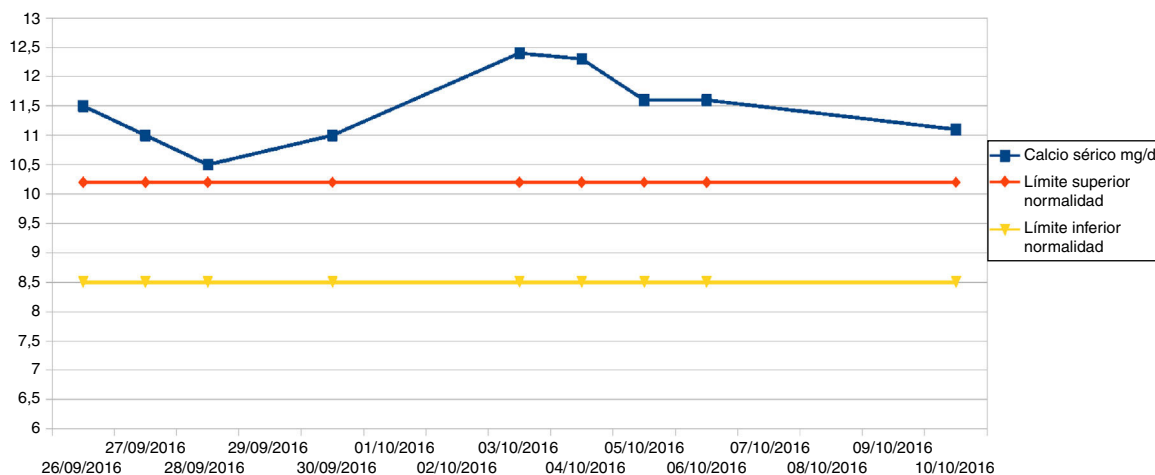


Figura 1 Evolución del calcio sérico durante el ingreso.

con controles en tocología de alto riesgo, endocrinología y otorrinolaringología.

En la revisión del segundo trimestre de embarazo la paciente refería leves náuseas; la analítica destacaba test de O'Sullivan positivo y calcio sérico de 8,9 mg/dl (9,5 mg/dl corregido con albúmina). La anemia mejoró con la feroterapia. En la semana 27 cedieron los vómitos y la SOG 100 g fue normal. En la semana 32 se normalizaron los niveles de vitamina D (calcidiol) (30 ng/ml) tras tratamiento con colecalciferol. El resto del embarazo fue normal sin náuseas ni vómitos y con un PFE en semana 36 de 3.079 g.

Con respecto a las ecografías fetales, en la semana 20 destacó una ligera desproporción de 3 vasos sin otros hallazgos significativos; en la semana 24 se observó leve dominancia de cavidades derechas; en la semana 32 se informó una sospecha media-alta de coartación de aorta, con peso fetal estimado (PFE) de 1.998 g.

El parto se produjo de manera espontánea tras 8 h de rotura prematura de membranas en la semana 40 y 3 días, naciendo un varón con buen peso. La ecocardiografía neonatal no objetivó datos de coartación de aorta, y se identificó una comunicación interventricular pequeña anterior. En la analítica de control se observó calcio iónico 1,26 mmol/dl, calcio total 9,6 mg/dl, PTH 17 pg/ml y vitamina D 27 ng/ml, todos dentro de la normalidad. Se le completó el estudio con una ecografía abdominal donde se objetivó una calcificación puntiforme hepática sin importancia.

A pesar de ser la tercera enfermedad endocrina más frecuente en la población general tras la diabetes mellitus y la enfermedad tiroidea, menos del 1% de los casos de HPP son diagnosticados durante el embarazo⁴.

Probablemente las náuseas y los vómitos que presentó nuestra paciente no fueran debidos únicamente al HPP, sino que formaban parte de la emesis gravídica. De hecho, no cedieron hasta la semana 27. No hemos encontrado ninguna evidencia que relacione los hallazgos neonatales de nuestro caso (calcificación hepática, CIV pequeña, leve hipoplasia del istmo aórtico) con el antecedente materno de HPP.

Hasta el momento actual hay alrededor de 200 artículos publicados reportando casos de HPP durante la gestación, de los cuales 4 casos fueron tratados con cinacalcet⁷ y menos de 40 quirúrgicamente; 2 de estos fueron secundarios

a un adenoma de paratiroides ectópico de localización mediastínica⁸, y un último coexistía con un carcinoma papilar de tiroides⁵. Todos los autores coinciden en señalar que el diagnóstico durante la gestación es complejo, las manifestaciones clínicas son muy variables y las complicaciones materno-fetales son muy importantes.

El tratamiento de elección en el segundo trimestre es la cirugía y se trata de una opción segura⁹⁻¹¹. Este tratamiento se ha basado clásicamente en la exploración y visualización directa de las 4 glándulas paratiroides. El objetivo era localizar la glándula enferma y comprobar que el resto de glándulas estaban aparentemente sanas, evitando la posibilidad de dejar enfermedad residual en los casos de hiperplasia o adenomas dobles. Sin embargo, la mejora de las técnicas de localización preoperatorias y, sobre todo, la posibilidad de objetivar la curación bioquímica de la enfermedad mediante la medición intraoperatoria de PTH, han permitido el desarrollo de abordajes más limitados. De esta forma se consigue una reducción importante del tiempo quirúrgico, pero sobre todo se limita la manipulación de las glándulas sanas, reduciéndose de forma substancial la aparición de hipoparatiroidismo posquirúrgico.

Concluimos que la detección temprana de esta afección, seguida del tratamiento adecuado, ha demostrado reducir de manera importante las complicaciones maternas y fetales¹.

Bibliografía

- Herrera-Ortiz A, Morales-Domínguez L. Primary hyperparathyroidism in pregnancy: A case report and bibliographical review. *Ginecol Obstet Mex.* 2015;83:556-60.
- Rønn SH. Primary hyperparathyroidism can be mistaken as pregnancy inconvenience. *Ugeskr Laeger.* 2012;174:2392-3 [Article in Danish].
- Petousis S, Kourtis A, Anastasilakis CD, Makedou K, Giomisi A, Kalogiannidis I, et al. Successful surgical treatment of primary hyperparathyroidism during the third trimester of pregnancy. *J Musculoskelet Neuronal Interact.* 2012;12:43-4, quiz 45.
- Hession P, Walsh J, Gaffney G. Two cases of primary hyperparathyroidism in pregnancy. *BMJ Case Rep.* 2014;27:2014, <http://dx.doi.org/10.1136/bcr-2013-202883>.

5. Baumann K, Weichert J, Krokowski M, Diedrich K, Banz-Jansen C. Coexistent parathyroid adenoma and thyroid papillary carcinoma in pregnancy. *Arch Gynecol Obstet.* 2011;284:91–4, <http://dx.doi.org/10.1007/s00404-011-1903-0>.
6. Syed H, Khan A. Primary hyperparathyroidism: Diagnosis and management in 2017. *Pol Arch Intern Med.* 2017;127:438–41, <http://dx.doi.org/10.20452/pamw.4029>.
7. Vera L, Oddo S, di Iorgi N, Bentivoglio G, Giusti M. Primary hyperparathyroidism in pregnancy treated with cinacalcet: A case report and review of the literature. *J Med Case Rep.* 2016;10:361, <http://dx.doi.org/10.1186/s13256-016-1093-2>.
8. Dinçer SI, Demir A, Kara HV, Günlüoğlu MZ. Thoracoscopic removal of a maternal mediastinal ectopic parathyroid adenoma causing neonatal hypocalcemia: A case report. *Ann Thorac Cardiovasc Surg.* 2008;14:325–8.
9. Acosta-Feria M, Amaya-García MJ, Martos JM, Razak A, Lozano M, Salvador-Almeida D, et al. Surgical treatment of primary hyperparathyroidism in pregnancy. *Cir Esp.* 2005;77:287–9.
10. Perin E, Cacciaguerra G, Lapenna R, Catena C, Sechi LA, Marchesoni D. Primary hyperparathyroidism in pregnancy. *Fertil Steril.* 2008;90:2014.e13–5, <http://dx.doi.org/10.1016/j.fertnstert.2008.07.1731>.
11. Nilsson IL, Adner N, Reihner E, Palme-Kilander C, Edstrom G, Degerblad M. Primary hyperparathyroidism

in pregnancy: A diagnostic and therapeutic challenge. *J Womens Health (Larchmt).* 2010;19:1117–21, <http://dx.doi.org/10.1089/jwh.2009.1777>.

Asma Rostom^{a,*}, María de la Calle^a, José Luis Bartha^a, Alejandro Castro^b y Beatriz Lecumberri^c

^a *Servicio de Obstetricia, Hospital Universitario La Paz, Madrid, España*

^b *Servicio de Otorrinolaringología, Hospital Universitario La Paz, Madrid, España*

^c *Servicio de Endocrinología y Nutrición, Hospital Universitario La Paz, Madrid, España*

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: asma89@hotmail.es (A. Rostom).

<https://doi.org/10.1016/j.endinu.2017.12.008>
2530-0164/

© 2018 SEEN y SED. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

Concurrent PTHrp- and calcitriol-mediated hypercalcemia associated with cholangiocarcinoma



Hipercalcemia mediada por prPTH y calcitriol concurrentes asociada con colangiocarcinoma

Dear Editor,

The most common causes of hypercalcemia in the hospitalized patients are malignancy and primary hyperparathyroidism.¹ Multiple mechanisms underlie the hypercalcemia caused by malignancy. While bony metastasis and osteolysis lead to hypercalcemia in some cancer patients, cancer-elaborated humoral factors such as parathyroid hormone-related protein (PTHrp), 1,25-dihydroxyvitamin D (calcitriol), and parathyroid hormone (PTH) result in hypercalcemia in most others.² In most cases of humoral hypercalcemia of malignancy, a single humoral factor, most commonly PTHrp, is produced by the cancer. A case is reported here to describe concurrent PTHrp- and calcitriol-mediated hypercalcemia associated with cholangiocarcinoma.

A 79-year-old female presented to our endocrine clinic for a second opinion on hypercalcemia. A month before, she had started feeling fatigued with generalized weakness, lightheadedness, urinary frequency, cough, and intermittent confusion. She went to another center for low blood pressure and was recommended to hold anti-hypertension medications. On a follow-up visit to the same hospital 4 days before presentation, she was found to have a calcium level of 13.6 mg/dL (normal 8.6–10.3). A bone scan did not show evidence of bone metastases or multiple myeloma. She received intravenous fluid and was discharged while

laboratory test results were pending. At the endocrine clinic, her symptoms remained unchanged. Her past medical history included hypertension and hyperlipidemia. Her calcium levels were reportedly around 10 mg/dL in the previous year. The patient was retired and lived at home with her husband. She had no family history of calcium disorders. Her medications included aspirin, pravastatin, and estrogen. She had stable vital signs and used a wheelchair due to fatigue. Her mental status was grossly normal but family members noticed executive function decline and episodes of memory loss. Laboratory test results from the another center showed that PTH level was undetectable and serum and urine protein electrophoresis (SPEP and UPEP) results were normal. Repeat testing showed that calcium level was 13.2 mg/dL, albumin 3.9 g/L (3.9–5.0), ionized calcium 1.72 mmol/L (1.09–1.29), and PTH 7 pg/mL (11–51). She was admitted for hypercalcemia with subtle mental status change. Further testing showed PTHrP level was 40 pg/ml (14–27), 25-hydroxyvitamin D 41 ng/ml (20–50), calcitriol 87.7 pg/ml (19.9–79.3), angiotensin converting enzyme <6 U/L (13–69), and bilirubin 0.7 mg/dL (0.1–1.2). A CT scan of the abdomen and pelvis showed multiple irregular hypodense masses throughout the liver, the largest one measuring 14.8 cm × 11.2 cm (Fig. 1), mild peripheral intrahepatic biliary dilation, and normal-appearing gallbladder and bile ducts. CT of chest showed scattered bilateral pulmonary nodules, largest one 7-mm (Fig. 1). A CT of the brain did not show remarkable findings. She was treated with normal saline infusion and 60 mg pamidronate which normalized the calcium level (9.5 mg/dL). Ultrasound-guided liver mass biopsy showed adenocarcinoma, moderate-to-poorly differentiated, favoring cholangiocarcinoma. Immunostaining of 25-hydroxyvitamin D-1-hydroxylase was not performed on the biopsied specimen. The patient was diagnosed with metastatic cholangiocarcinoma that causes