

11213

2
~~FEJ~~



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE MEDICINA
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES
CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI

“ ADENOMATOSIS ENDOCRINA
MULTIPLE EN PACIENTES CON
HIPERPARATIROIDISMO PRIMARIO ”

T E S I S
PARA OBTENER EL TITULO DE
ESPECIALIDAD EN ENDOCRINOLOGIA
Y NUTRICION

P R E S E N T A
DRA. OLGA ROSA BRITO ZURITA

FALLA DE ORIGEN



IMSS

MEXICO, D. F.

1995



UNAM – Dirección General de Bibliotecas Tesis Digitales Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS © PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis está protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

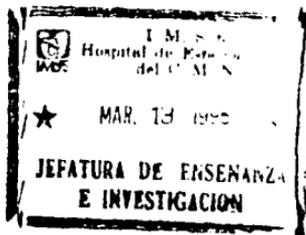
"ADENOMATOSIS ENDOCRINA MULTIPLE EN PACIENTES CON

HIPERPARATIROIDISMO PRIMARIO"



**DR. ARTURO ZARATE TREVIÑO
PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE
ESPECIALIZACION DE
ENDOCRINOLOGIA Y NUTRICION**

**DR. NEILS WACHER RODARTE
JEFE DE ENSEÑANZA E INVESTIGACION
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES
CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI**



A mis padres que con amor y ejemplo me han dirigido para lograr las metas de cada etapa de mi vida.

A mis hermanos por su cariño y apoyo en todo momento.

A mis maestros por que de ellos he aprendido el desempeño de mi profesión pero principalmente aspectos humanos valiosos.

A mis compañeros y amigos por su confianza.

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

**HOSPITAL DE ESPECIALIDADES
CENTRO MEDIO NACIONAL, SIGLO XXI**

“ADENOMATOSIS ENDOCRINA MULTIPLE EN PACIENTES CON

HIPERPARATIROIDISMO PRIMARIO”

AUTOR: DRA. OLGA R. BRITO ZURITA

ASESORES: DRA. HORTENCIA ARELLANO PEREZ

DR. LEOPOLDO ESPINOSA SAID

CURSO DE ESPECIALIZACION DE ENDOCRINOLOGIA Y NUTRICION.

MEXICO, 1995

RESUMEN

Se llevó a cabo un estudio retrospectivo en pacientes con hiperparatiroidismo primario. Se revisaron los expedientes de los pacientes atendidos en el servicio de endocrinología del Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional Siglo XXI del período que comprendió de 1981 a 1991 con el objeto de conocer la asociación de otras endocrinopatías que sustentarán el diagnóstico de neoplasia endocrina múltiple (NEM).

El hiperparatiroidismo se corroboró bioquímicamente y por histopatología en 39 pacientes, de los cuales 29 (74.3%) eran mujeres y 10 (25.6%) varones, la edad promedio fué de 52.8 años con extremos de 29 y 75 años. La causa del hiperparatiroidismo en 27 pacientes fué adenoma único e hiperplasia paratiroidea en 12. Todos los pacientes tuvieron niveles de calcio sérico elevados (promedio 12.5mg/dl) y fósforo disminuido (promedio 2.4mg/dl), así mismo hubo correlación radiográfica con el diagnóstico.

En seis pacientes se encontró otra endocrinopatía asociada, que fué detectada posterior a la aparición del hiperparatiroidismo primario uno a seis años después. Todas del sexo femenino con edad promedio del 49.5 años.

PALABRAS CLAVES: HIPERPARATIROIDISMO PRIMARIO, NEOPLASIA ENDOCRINA MULTIPLE.

ABSTRACT

A retrospective study of patients diagnosed with primary hyperparathyroidism was undertaken at our center. Patients were included in the study if they had been diagnosed as having two or more endocrinopathies and thus could be considered as having Multiple Endocrine Neoplasia (MEN). Between 1981 and 1991 39 patients were identified, 29 females (74.3%) and 10 males (25.6%) with a mean age of 52.8 years (range 29 to 75 years of age). Hyperparathyroidism was diagnosed by means of biochemical and histopathological findings. A solitary adenoma was found in 27 patients and hyperparathyroid hyperplasia in 12. All patients had elevated serum levels of calcium (mean 12.5mg/dl) and lowered levels of phosphorus (mean 2.4mg/dl), which correlated well with radiological findings.

In six of these patients another endocrinopathy was diagnosed six years later after the detection of the hyperparathyroidism. All of these patients were females with an average age of 49.5 years.

KEY WORDS: PRIMARY HYPERPARATHYROIDISM, MULTIPLE ENDOCRINE NEOPLASIA (MEN).

INTRODUCCION

La asociación de varias enfermedades endocrinas en un sólo sujeto ha llamado la atención del clínico. Tanto por su rareza, por el conocimiento de su etiopatogenia y por la metodología diagnóstica, la Neoplasia endocrina múltiple (NEM) representa un reto.

La primera descripción de la asociación de dos tumores endocrinos fué hecha por Erdheim en 1903. Cushing y Davidoff en 1927 reportan la presencia de tres tumores en diversas glándulas endocrinas en un sujeto. Rossier en 1939 describió la evidencia de enfermedad pluriglandular en las autopsias de dos hermanas que en vida tuvieron manifestaciones clínicas. En 1945 Shelburne y McLaughlin informaron de la asociación de tumores funcionantes en paratiroides, e islotes pancreáticos asociados a un tumor hipofisario no funcional. Werner y Moldawer en 1954 informan sobre familias con enfermedades pluriglandulares proponiendo como causa una base genética¹ debida a un gen autosómico dominante con alto grado de penetrancia.

La NEM es un síndrome caracterizado por la ocurrencia concomitante de adenoma, hiperplasia o carcinoma en órganos endocrinos, que se expresa clínicamente de acuerdo a la hipersecreción de la glándula afectada o por fenómenos de compresión o expansión tumoral en los casos de tumores no funcionantes, coincidiendo en su presentación o forma consecutiva¹.

La NEM se clasifica en: Tipo I o síndrome de Werner que se caracteriza por afección paratiroidea asociada con adenoma o carcinoma pancreático y adenoma o hiperplasia de la adenohipofisis; NEM Tipo II o síndrome de Sipple que abarca a la hiperplasia paratiroidea, carcinoma medular de tiroides y feocromocitoma; y, NEM Tipo III o síndrome de Neuromas mucosos múltiples que además del carcinoma medular de tiroides y feocromocitoma se asocia con enfermedades como la de Von Recklinhausen y Von Hippel Lindau.

Respecto a su etiología se piensa que el origen embriológico explicaría la asociación de las alteraciones medulares de la tiroides y de las glándulas suprarrenales; ya que ambos provienen de la cresta neural, sin embargo esta teoría no es verdadera para la afección paratiroidea, hipofisaria y pancreática en el NEM tipo I². Lo que se conoce que comparten en común los componentes de estos síndromes es la manera de transmisión, es decir, obedecen a las leyes de la herencia^{3,4}. Por otro lado se reconoce que la hipersecreción paratiroidea se debe a un defecto primario, o bien que se presenta como respuesta compensadora al exceso de calcitonina que se observa en el

carcinoma medular de tiroides; correspondiendo en el caso del defecto primario a un origen monoclonal y la respuesta compensadora a un origen multiclonal ⁵⁶, así también se menciona que el gastrinoma puede ser secundario al exceso de calcio secundario al hiperparatiroidismo primario.

En 1989 Vasen¹ estudia a once familias con neoplasia endocrina múltiple tipo I y refiere que el hiperparatiroidismo primario fué la primera manifestación en 29 sujetos de 52 estudiados y que en otros 15 estuvo presenta asociado a otros componentes del síndrome.

MATERIAL Y METODOS

Se revisaron los expedientes de los pacientes con diagnóstico de hiperparatiroidismo primario (HPP) atendidos en el Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional, Siglo XXI, período comprendido entre 1981 y 1991, con el objetivo de comprobar que el hiperparatiroidismo primario puede ser un marcador clínico de la NEM.

Se excluyeron a los pacientes que padecían de insuficiencia renal crónica, con ingesta de medicamentos como furosemide, bloqueadores H₂ de histamina, antidepresivos tricíclicos y agonistas dopaminérgicos, así como aquellos pacientes en que no se encontró evidencia histopatológica de HPP.

Se recopilaron datos tales como, calcio y fósforo sérico, índice cloro/fósforo, niveles de paratohormona en sangre y las alteraciones radiológicas con las que cursaron.

Respecto al cuadro clínico se enfatizó la presencia de hipertensión arterial sistémica, litiasis renal y enfermedad ácido-péptica.

Se investigó retrospectivamente la aparición de otra alteración glandular, estableciendo fecha de diagnóstico y bases clínicas y bioquímicas que los sustentaron.

RESULTADOS

De 42 expedientes revisados, 39 cumplieron con los criterios de selección. De los sujetos estudiados 29 eran mujeres que representó el 74.3% y 10 varones el 25.6%, el promedio de edad del grupo completo fué de 52.8 años, con extremos de 29 a 75 años (cuadro 1). Se evidenció elevación de los niveles de calcio sérico con promedio de 12.5 mg/dl e hipofosfatemia, promedio de 2.4mg/dl. Dieciocho pacientes tuvieron cuadros de litiasis renoureteral recidivante, 11 cursaban con hipertensión arterial y en 8 se diagnóstico síndrome úlcerooso (cuadro 2).

Los estudios radiológicos hicieron evidente el efecto del exceso de parathormona sobre el hueso: resorción subperióstica y desmineralización generalizada.

La lesión más frecuente fué el adenoma paratiroideo, que se reportó en 27 casos (69.23%) e hiperplasia paratiroidea en 12 (30.76%).

Seis pacientes de los 39, tuvieron otra enfermedad glandular asociada al hiperparatiroidismo primario (15.38%), el promedio de edad fué de 49.5 años (33 a 64 años), todos del sexo femenino.

El diagnóstico de la otra enfermedad agregada se realizó de uno a cinco años posterior al diagnóstico de hiperparatiroidismo primario (cuadro 3). En este grupo se reportó que la lesión paratiroidea con hiperplasia fué en 3 pacientes, realizándose paratiroidectomía total con autoimplante en antebrazo, en las tres restantes se reportó adenoma único, sin descartarse hasta el momento de la revisión, la posibilidad de adenomas múltiples posteriormente.

La litiasis renal estuvo presente en 5 pacientes, todas tenían hipertensión arterial y enfermedad ácido péptica.

La calcemia en promedio se encontró más elevada (13mg/dl) en relación con el resto del grupo.

De las 6 pacientes con NEM (cuadro 4), 4 tuvieron acromegalia que se diagnóstico en el cuadro clínico, radiografías de cráneo con anomalías en la silla turca, y se evidenció tumor hipofisario con extensión supra y parasellar. La corroboración bioquímica se realizó mediante la prueba de supresión en la carga de glucosa oral con 75g, ya que los niveles de hormona del crecimiento nunca suprimieron a menos de 2ng/ml. Las 4 fueron sometidas a adenomectomía hipofisaria transfenoidal y el estudio de histopatología confirmó el diagnóstico.

Otra de las pacientes, presentó datos de expansión tumoral hipofisaria como cefalea y hemianopsia bitemporal, sin que clínicamente semejea disfunción endocrina, en ella las hormonas hipofisarias basales se reportaron normales. La tomografía axial computarizada con foco en silla turca evidenció un macroadenoma hipofisario con extensión supra, para e infrasellar, tratándose quirúrgicamente, con reporte histopatológico de adenoma hipofisario no funcional.

El último caso correspondió a una paciente con síndrome úlcero persistente, con úlceras gástricas y duodenales múltiples en la serie esofago-gastro-duodenal. Los niveles basales de gastrina en suero (310pg/ml) se encontraron elevados y en la prueba de estimulación con calcio intravenoso se confirmó el diagnóstico de gastrinoma (fig. 1). La tomografía abdominal no mostró tumor pancreático. El tratamiento farmacológico con bloqueadores H2 de histamina la mantiene asintomática.

**ESTA TESIS NO DEBE
SALIR DE LA BIBLIOTECA**

DISCUSION

A partir de que Erdheim en 1903 describe la asociación de tumores de un mismo paciente y que Wermer en 1954 propone las bases genéticas para su presentación^{1,2}, se ha visto que algunas enfermedades pueden actuar como marcadores o indicadores de la presencia de NEM; Vasen en 1989³ realizó un estudio en familias que padecían este síndrome y reportó que en el 80% de los pacientes afectados, el hiperparatiroidismo primario fué el primer indicio de esta enfermedad.

La NEM es un síndrome raro, se estima su prevalencia en 0.02 a 0.2 por millar⁴. En nuestro estudio se debe enfatizar que partimos de un marcador clínico aceptado, como es el HPP aislado y no de sujetos pertenecientes a familias afectadas, así, encontramos que el 15% del total de pacientes con HPP tuvieron otra enfermedad endocrina asociada y se clasificaron dentro del tipo I, de manera que la frecuencia de presentación en nuestro estudio fué mayor que la esperada⁵.

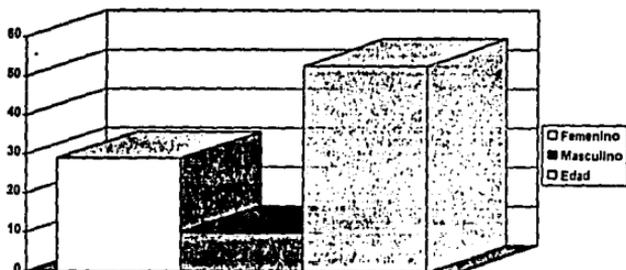
En la NEM tipo I, el HPP se asocia con tumores adenohipofisarios en aproximadamente 50 al 60%, como ocurrió en nuestro estudio. Anteriormente se pensó que el tumor hipofisario no funcionante era el más frecuente⁶, sin embargo con el adventimiento de la inmunohistoquímica se observó que el prolactinoma es por mucho el más frecuente (60-70%) mientras que el tumor productor de hormona del crecimiento se presenta en 20 al 27%^{7,8}, nosotros reportamos en nuestros casos el 66%.

La presencia de enfermedad de Zollinger-Ellison varía desde 20 hasta 60%⁹, así mismo en muchos casos no es posible visualizar la tumoración pancreática mediante la tomografía computarizada como aconteció en nuestra paciente. El tratamiento en estos casos se realiza con bloqueadores H2 de histamina una vez extirpada la fuente de exceso de paratohormona⁹, manteniendo en vigilancia periódica a los pacientes.

Cabe mencionar que el reconocer al HPP como marcador clínico de NEM, implica que deberá realizarse un escrutinio en estos pacientes, sobre todo en aquellos que presenen hiperplasia de paratiroides y de igual manera en los familiares de estos pacientes, ya que se ha estimado que hasta en un 50% de ellos corre el riesgo de padecerlo en base a su transmisión autosómica dominante.

Cuadro 1: Distribución de población.

<i>HIPERPARATIROIDISMO PRIMARIO</i>	
No. De casos	39 (100%)
Femeninos	29 (74.3%)
Masculinos	10 (25.6%)
Edad Promedio	52 años (29 a 75 años)

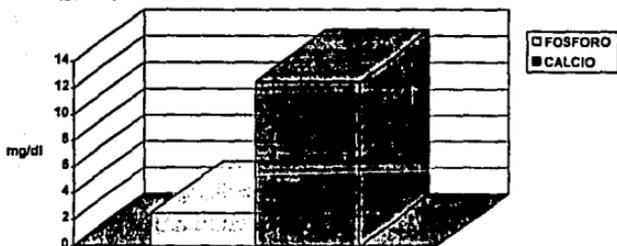


FALLA DE ORIGEN

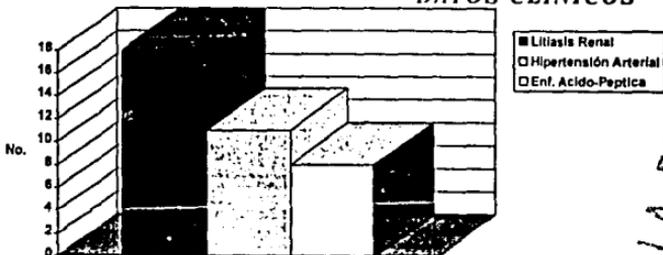
Cuadro II: Datos clínicos y de laboratorio.

HIPERPARATIROIDISMO PRIMARIO	
DATOS CLINICOS Y LABORATORIO	
Calcio en suero (promedio)	12.5 mg/dl
Fósforo en suero (promedio)	2.5 mg/dl
Litiasis renal	18
Hipertensión arterial	11
Enfermedad acido-peptica	8

LABORATORIO



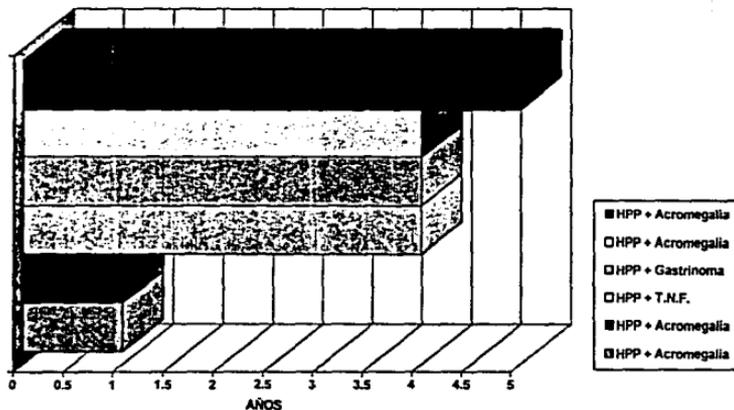
DATOS CLINICOS



FALLA DE ORIGEN

Cuadro III: Tiempo entre Diagnóstico de Hiperparatiroidismo primario y otra alteración glandular.

**TIEMPO ENTRE HIPERPARATIROIDISMO PRIMARIO Y
OTRA ALTERACION GLANDULAR**



FALLA DE ORIGEN

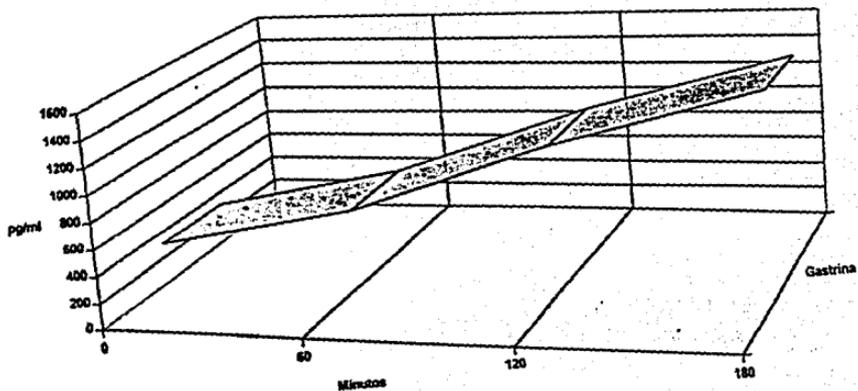
Cuadro IV: Pacientes con NEM tipo I.

n	Edad (años)	Sexo	Alteración Paratiroidea	Otra alteración glandular	TAC	Prueba Dinámica
1	45	F	Adenoma	Acromegalia	Tumor Intracelular	CGO*
2	33	F	Adenoma	Gastrinoma	S/ Evidencia Tumoral	Infusión Ca ⁺⁺
3	43	F	Hiperplasia	Acromegalia	Tumor Intracelular	CGO*
4	55	F	Hiperplasia	Acromegalia	Tumor Intracelular	CGO*
5	64	F	Hiperplasia	Tumor Hipofisario No Productor	Tumor Intra y Supracelular	---
6	57	F	Adenoma	Acromegalia	Tumor Intracelular	CGO*

* CGO: Carga de glucosa Oral 75g

Figura 1: Carga de calcio intravenoso vs Gastrina.

Niveles de Gastrina posterior a carga I.V. de Calcio (4mg/kg peso/2horas)



FALLA DE ORIGEN

BIBLIOGRAFIA

1. Ballard HS., Frame B., Hartsock RJ. Familial Multiple Endocrine Adenoma Peptic Ulcer Complex. *Medicine* 1964;481:516
2. Gagel R., Polyendocrine Disorders. In Wilson V.D., Foster D.W., eds *Williams Textbook of Endocrinology*. Philadelphia, Pennsylvania. W.B. Saunders Company. 1992:1537-1566
3. Vasen H., Lamers C., Lips C. Screening For The Multiple Endocrine Neoplasia, Syndrome Type I. *Arch Intern Med* 1989;149:2717.
4. Marx SJ., Vinik AI., Santen RJ., Floyd JC., Green III J., Multiple Endocrine Neoplasia Type I Assessment Of Laboratory Test To Screen For The Gene In A Large Kindred. *Medicine* 1986;65(4):226
5. Stevens R., Moore G., Inadequacy Of Apud Concept In Explaining Production Of Peptide Hormones By Tumors. *Lancet* 1983;118:19
6. Baylin SB., Gann DS., Hsu SH., Clonal Origin Of Inherited Medullary Thyroid Carcinoma And Pheochromocytoma. *Science* 1976;193:321
7. Veldhuis JD., Green JB., Kovacs B., Worgul TJ., Murray FT., Hammond JM., Prolactin-Secreting Pituitary Adenomas: Association With Multiple Endocrine Neoplasia Type I. *Am J Med* 1979;67:830
8. Sheppard B., Norton J., Doppman J., Maton P., Gardner J., Jensen R., Management Of Islet Cell Tumours In Patients With Multiple Endocrine Neoplasia: A Prospective Study. *Surgery* 1989;106(6):1108
9. Thompson NW., Bondeson AG., Bondenson L., Vinik A., The Surgical Treatment Of Gastrinoma In Men I Syndrome Patients. *Surgery* 1989;106:1081