

11213

1 2ej



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO**

**FACULTAD DE MEDICINA**

División de Estudios Superiores

Hospital General del Centro Médico Nacional

Instituto Mexicano del Seguro Social

**Correlación Clínico-Bioquímica con  
Microscopía Óptica y Electrónica en 14  
Pacientes con Hiperparatiroidismo Primario.**

**T E S I S**

**QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE**

Especialista en Endocrinología y Nutriología

p r e s e n t a

**CARLOS BANCALARI ORGANISTA**

**TESIS CON  
FALSA DE ORIGEN**

*Volvo*  
*[Handwritten signature]*



Universidad Nacional  
Autónoma de México



## **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.

# I N D I C E

- I. PROLOGO
- II. GENERALIDADES SOBRE HIPERPARATIROIDISMO PRIMARIO
  - a) Historia
  - b) Epidemiología
  - c) Definición
  - d) Etiología
  - e) Anatomía patológica de las glándulas paratiroides
  - f) Ultraestructura de las glándulas paratiroides
  - g) Cuadro clínico
  - h) Laboratorio y Gabinete
  - i) Diagnóstico
  - j) Tratamiento
- III. OBJETIVO
- IV. PACIENTES MATERIAL Y METODOS
- V. RESULTADOS
- VI. DISCUSION
- VII. CONCLUSIONES
- VIII. BIBLIOGRAFIA

## I .- P R O L O G O

El hiperparatiroidismo primario, una entidad clínica bien establecida desde hace prácticamente 50 años, resulta hoy día ser un tema de gran interés que motiva a profundizar en el conocimiento más detallado de su etiología .

Tradicionalmente se han descrito como causa del mismo, el adenoma - único o múltiple, la hiperplasia y el carcinoma de las glándulas paratiroides, pero en la actualidad el reconocimiento macro y microscópico de la lesión no es fácil muchas veces, e incluso ha favorecido controversia en el criterio quirúrgico para solucionar la patología de fondo y más cuando se trata de hacerlo en forma definitiva .

Existen informes en la literatura médica donde se exponen en forma minuciosa los cambios que ultraestructuralmente pueden observarse en estas glándulas alteradas y que ayudan en un momento determinado al diagnóstico más preciso del origen del hiperparatiroidismo primario .

## II .- GENERALIDADES SOBRE HIPERPARATIROIDISMO PRIMARIO .

### a) HISTORIA .

El hiperparatiroidismo primario se consolidó como entidad clínica y anatomopatológica hace casi 50 años, cuando se extirparon los primeros tumores paratiroides en Europa y América (1, 2) .

La orientación diagnóstica fué más morfológica en aquel continente y más fisiológica y bioquímica en América .

Cope, en 1966, publica la historia del hiperparatiroidismo primario en el Massachusetts General Hospital (3) .

Los primeros diagnósticos se efectuaron en pacientes con enfermedad ósea grave y extensa creyendo que los tumores paratiroides eran muy raros. Posteriormente Albright señaló que el hiperparatiroidismo primario no era raro y que las manifestaciones clínicas eran muy variadas (1) .

Con el paso de los años y con el perfeccionamiento de los métodos de exploración empleados para agilizar el diagnóstico de enfermedad paratiroidea se ha hecho más frecuente el descubrimiento de esta patología .

En la actualidad, se sabe perfectamente que los tumores de las paratiroides pueden producir una amplia variedad de anomalías clínicas y bioquímicas .

### b) EPIDEMIOLOGIA .

El hiperparatiroidismo primario es el trastorno más frecuente de las glándulas paratiroides .

En la clínica Mayo uno de cada 700 a 800 pacientes que acuden a consulta sufren la enfermedad .

Jackson encontró hiperparatiroidismo primario en uno de cada 834 pacientes a los que les midió rutinariamente el calcio sérico . Otras series comunican frecuencias que van desde 1 en 400 a 1 en 1,000 .

En el Hospital General del Centro Médico Nacional uno de cada 1,042 pacientes ingresados ha tenido hiperparatiroidismo primario .

c) DEFINICION .

Hiperparatiroidismo primario: Es una afección en que se fabrica en forma crónica y autónoma más hormona paratiroidea que la necesaria .

Hiperparatiroidismo secundario: Es un padecimiento en que se produce más hormona paratiroidea de la normal, pero dicha hormona es necesaria con una finalidad compensadora .

Hiperparatiroidismo terciario: Cuando se desarrollan tumores paratiroideos aparentemente sobre un fondo de hiperparatiroidismo secundario prolongado el cual cursa con hiperplasia .

El hiperparatiroidismo primario se observa de 2 a 3 veces más frecuentemente en la mujer que en el hombre .

La afección es infrecuente en las dos primeras décadas de la vida y luego su prevalencia aumenta y alcanza el grado máximo sobre la quinta década de la vida .

## d) ETIOLOGIA .

El hiperparatiroidismo primario es causado por adenoma, hiperplasia o carcinoma . El adenoma puede ser único o múltiple y - la hiperplasia estar constituida por células principales o claras .

De acuerdo con la información médica el adenoma paratiroideo - único es la causa más común del hiperparatiroidismo primario . Sin embargo, la hiperplasia de células principales descrita en forma original en 1958 por Cope et. al. (4) está siendo reconocida con más frecuencia y es la segunda causa más común del - hiperparatiroidismo primario .

En el siguiente cuadro se encuentra resumida la experiencia de varios autores .

CUADRO 1.

## PATOLOGIA PARATIROIDEA EN HIPERPARATIROIDISMO PRIMARIO

AUTOR	Nº CASOS	ADENOMA	HIPERPLASIA	CARCINOMA
Cope	343	276	52	15
Purnell	171	159	10	2
Krements	100	96	3	1
Ramfrez y Liscí	66	61	4	1
Hellstrom	46	39	7	0
Bjernulf	42	35	7	0
Haff	42	19	23	0

Referencias 4, 5, 6, 7, 8, 9 y 10 .

Respecto al adenoma paratiroideo, suele ser un tumor encapsulado y por lo general de mayor tamaño en los pacientes con afección - esquelética que en los que tienen manifestaciones de enfermedad puramente renal .

Las paratiroides inferiores pueden afectarse más que las superiores . De un 8-10 % están localizadas en el mediastino .

La hiperplasia de células principales está formada por mazas - - irregulares de éste tipo celular, con nidos de células claras, - puede presentarse asociado a la poliendocrinopatía múltiple .

La hiperplasia de células claras manifiesta frecuentemente su -- celularidad en forma de alvéolos . En ambos casos se encuentran las cuatro glándulas aumentadas de tamaño .

Finalmente, el carcinoma paratiroideo puede ser sospechado por - el cirujano, al encontrar una glándula lobulada y dura adherida - a los tejidos vecinos . Respecto a su estructura histológica al igual que las otras entidades serán analizadas más adelante .

#### e) ANATOMIA PATOLOGICA DE LAS GLANDULAS PARATIROIDES .

Las glándulas paratiroides desde el punto de vista histológico, - consisten básicamente en las llamadas células principales; sin - embargo valiéndose de la coloración con hematoxilina-eosina, se - identifican dos formas adicionales : las células claras y las - células oxifílicas . Según los datos actuales la célula principal es la progenitora de las otras dos variantes . Tiene diámetro de 7 micras, con núcleo central que solo deja un reborde delgado de citoplasma granuloso y débilmente eosinófilo .



La vacuolización progresiva origina formas de transición que se confunden imperceptiblemente con las células claras . Con el microscopio ordinario la membrana de estas células tiene aspecto bastante regular .

La célula clara es más voluminosa (10-15 micras de diámetro) - con núcleo semejante, pero citoplasma por completo claro . Las células oxífilas aumentan progresivamente en número con la edad . Tiene 8-15 micras de diámetro .

En la lactancia y la primera infancia las paratiroides están formadas casi exclusivamente por capas macizas de células principales . Al aumentar la edad, aparece grasa en el estroma fibroso y separa a las células funcionales en bandas, cordones y nudos . La grasa se acumula durante los tres o cuatro primeros decenios de la vida, y hacia la etapa media la glándula tiene partes iguales de grasa y de células parenquimatosas . En los años avanzados disminuye la cantidad de grasa y aumenta el número de células oxífilas .

El adenoma paratiroideo es macroscópicamente una masa algo lobular, blanda, de color amarillo pardo, cuyo peso oscila entre 250 mg. y 5 g. (hay casos reportados de más de 100 g.) . Todos los adenomas presentan grandes variaciones en la composición de células, con muchas formas de transición . La variante más frecuente consiste de manera básica en células principales, pero suelen observarse muchas células de transición de tipo claro y oxífilo . Las células principales suelen ser algo mayores que las normales y varía el tamaño de célula y núcleo . A veces se advierten núcleos pleomórficos hiper cromáticos en estas lesiones benignas y de cuando en cuando formas binucleadas, características que tienen algo de importancia, pero ayudan a diferenciar entre los adenomas primarios y la hiperplasia .

En esta última anomalía, el tipo celular es mucho más uniforme .

Entre los adenomas, el segundo lugar lo ocupa el que está formado fundamentalmente por células claras; sin embargo también en este caso pueden observarse células principales y oxifílicas . Es muy poco frecuente el adenoma funcional constituido principalmente por células oxifílicas . Sea cual sea el tipo celular, las células se disponen en masas sólidas, pero a veces el tumor está separado en nódulos por bandas de tejido fibroso . Ocasionalmente se observa estroma vascularizado que origina cordones de células .

En la hiperplasia primaria de las glándulas paratiroides hay grandes variaciones en el peso y el volumen de las glándulas . A veces se advierte lobulación irregular y formación de pseudópodos . En algunos casos el peso de las glándulas ha alcanzado apenas 2 g. ; en cambio, en otros hasta 100 g. Desde el punto de vista histopatológico las células más abundantes suelen ser las de tipo claro, pero como ya mencionamos pueden predominar las células principales . En la hiperplasia primaria las células tienen volúmenes bastante uniformes. De cuando en cuando hay focos de necrosis quística .

En el carcinoma es difícil el diagnóstico diferencial entre el pleomorfismo de los adenomas y la anaplasia de algunos carcinomas . Se ha propuesto que para diagnosticar malignidad deben presentarse alguno de los tres siguientes datos :

- 1.- Metástasis a ganglios regionales o a órganos alejados .
- 2.- Invasión de la cápsula .
- 3.- Recurrencia local después de la extirpación .

La mayor parte de los carcinomas descritos han sido relativamente pequeños y en realidad, algunos han pesado menos de 1 g. Suelen tener forma irregular, presentan lobulación y formación de pseudópodos y en ocasiones están adheridos a estructuras adyacentes. Suelen ser bastante más duros que los adenomas. Por lo regular consisten en cordones o bandas de células que producen disposición trabecular. Algunos cánceres presentan cuadro glandular, y en otros el tumor consiste de grandes capas o masas de células.

Hay hiper cromatismo, pleomorfismo y variación del tamaño de los núcleos, pero no obligadamente más intensos que los observados en algunos adenomas. Las imágenes mitóticas, cuando se observan, son dato útil. Cuando éstas lesiones dan metástasis, suelen afectar exclusivamente los ganglios regionales. En casos poco frecuentes se propagan a órganos alejados, de la índole de pulmones. No es rara la supervivencia de muchos años.

#### f) ULTRAESTRUCTURA DE LAS GLANDULAS PARATIROIDES .

Glándulas Paratiroides normales .

En las paratiroides normales la polaridad celular no es definida (a menos que la célula se agrupe en acinos). Los núcleos se sitúan en el polo vascular. Las células tienen tendencia a alargarse y las membranas plasmáticas son firmes excepto donde se juntan tres o más células. La rigidez de estas membranas plasmáticas es una característica constante de estas células designadas como normales con microscopía de luz. La fijación con glutaraldehído hace más grande la mancha de la cromatina nuclear. Existe consolidación periférica bien definida de ella con una distribución más ligera del carióplasma restante. El nucléolo no es sobresaliente. Los poros nucleares son visibles y el espacio perinuclear es angosto.

El retículo endoplásmico granuloso tiende a ser escaso y usualmente ocupa una posición yuxtannuclear . Hay muchos ribosomas - libres . El aparato de Golgi es insignificante y frecuentemente hecho de pequeños perfiles circulares .

De igual forma el retículo endoplásmico liso está similarmente-esparcido . La población mitocondrial varía de célula a célula . La mitocondria tiene una forma elongada con una matriz -- densa (la mitocondria de las células oxifilas es más densa y de apariencia vacuolada ) .

Se ven gránulos secretorios dispersados a través del citoplasma o cerca del aparato de Golgi . Se observa lípido y glucógeno - en el citoplasma . El lípido se disuelve con la fijación de - glutaraldehído dejando vacuolas mucho más largas y claras de -  $1\mu$ m de diámetro. El glucógeno forma características partículas alfa .

Los centríolos son observados en algunas células en posición - yuxtannuclear .

#### ADENOMA .

La microscopía electrónica de los adenomas de células principales reflejan el estado de actividad de la glándula . El número de organillos relacionados con la secreción está aumentado proporcionalmente con el nivel del calcio sérico y contrariamente - la cantidad de lípidos y glucógeno está disminuido .

Las células y sus núcleos son más grandes que el tamaño de las células normales .

La cromatina nuclear desarrolla una condensación periférica radiolúcida .

Un nucléolo definido pero no prominente se encuentra frecuentemente presente y con filamentos característicos formando el nucleolonema .

Las membranas plasmáticas son tortuosas en grado extremo y si están cercanas al subendotelio son ondulantes . Los gránulos secretorios son numerosos y frecuentemente observados en el margen de la célula . El retículo endoplásmico rugoso está ampliamente aumentado, pero permanece aplanado en contraste con los perfiles dilatados vistos en la hiperplasia de células principales . Las mitocondrias no desarrollan ninguna -- diferencia morfológica substancial comparada con células normales . Existe una variación en el número de mitocondrias con una matriz oscura que parece ser inversamente proporcional al nivel del calcio sérico y tamaño del adenoma . Estas células también desarrollan un incremento global en el contenido de ribosomas libres . Se reduce la cantidad de glucógeno y lípido, y ésta reducción está relacionada inversamente con el nivel de calcio sérico . Esta reducción es considerable en las glándulas más activas . Existe un aumento en el número de gránulos secretorios que se acumulan en el margen de la célula . Como característica tienen doble membrana limitante con densidad aumentada y amorfa . La mayoría de los centríolos pueden ser observados cerca del núcleo . Los adenomas de forma acinar pueden mostrar microvellosidades .

El adenoma compuesto por células oxifílicas muestra a las células con muchas mitocondrias, gran número de las cuales tienen hasta 2  $\mu$ m. de diámetro, son grandes y poco electroden -- sas . Pueden existir mitocondrias normales junto a las anteriormente descritas . Hay poco retículo endoplásmico rugoso y complejo de Golgi grande . Poco lípido pero muchas células pueden tener gran cantidad de glucógeno .

## HIPERPLASIA .

Pueden predominar las células principales y en ocasiones éstas progresan a células claras .

Las células hiperplásicas son más grandes comparadas con las células normales . El espacio intercelular es más reducido . El área superficial está aumentada por un incremento en la interdigitación de las membranas plásmicas de las células adyacentes .

El aparato de Golgi está más expandido que en el resto de las células normales con un incremento del número y longitud de sus perfiles . No hay aumento en el tamaño del núcleo y la cromatina está más dispersada . El nucléolo es poco visible .

Las mitocondrias parecen estar más aumentadas en número con la expansión de la célula, pero su tamaño permanece inalterable, aunque la matriz es más electrolúcida . La célula tiene una apariencia de mayor densidad electrónica por un aumento en el número de ribosomas libres .

Existe también una disminución del glucógeno y lípido dentro de la célula .

Lo más sobresaliente de la célula hiperplásica es el incremento en el tamaño y número de los perfiles del retículo endoplásmico granuloso los cuales también están dilatados .

La dilatación del retículo endoplásmico puede estar trazado -- por etapas, a través de la formación de vacuolas electrolúcidas hasta un punto donde la célula está casi llena de vacuolas expandidas .

El retículo endoplásmico que origina estas vacuolas electrolúcidas está usualmente libre de ribosomas .

Los gránulos secretorios son vistos en las células claras como se ven en otras células hiperplásicas (mayores y más grandes - que las paratiroides normales ) .

#### CARCINOMA .

Las células reflejan el alto grado de actividad traducido como hipercalcemia importante . Están con membranas plasmáticas - interdigitantes entrelazadas, citoplasma electrodens con muchos gránulos secretorios, retículo endoplasmático rugoso con perfiles abundantes y compuestos de Golgi prominentes .

Las vacuolas de lípidos y los gránulos de glucógeno están esparcidos . Existe una aparente rareza de los desmosomas en esas membranas plasmáticas tortuosas . El espacio intercelular es angosto, aún en la unión de tres o más células . Las mitocondrias muestran una variación considerable en tamaño y existen perfiles circulares y formas "Y" y otras formas largas serpiginosas .

La mayoría tienen una matriz electrolúcida .

El retículo endoplasmático granuloso está incrementado en cantidad y frecuentemente dilatado . Se dispersa a través del citoplasma y no se concentra cerca del núcleo . En contraste el aparato de Golgi frecuentemente está cerca del núcleo . Los perfiles del aparato de Golgi están enormemente aumentados en número y son alargados y dilatados . El retículo endoplasmático liso está agrandado y a veces es difícil distinguirlo del aparato de Golgi .

Los granulos secretorios están aumentados en número y muestran una acumulación en la periferia celular . Cuerpos densos - -

alargados del orden de 500 nm. o más de diámetro son también frecuentemente vistos en la vecindad del aparato de Golgi o dispersados en la célula . No se observan centríolos ni cilios .

Los cambios en el núcleo son de los desarrollos más importantes de las células en estos casos de carcinoma . El núcleo no desarrolla ninguna polaridad y muestra una variación extrema en forma y tamaño. La cromatina está dispersada en grumos densos a través del carioplasma, el cual es en turno, más electrodensos que en células normales . En la mayoría de los núcleos, los nucléolos son prominentes; frecuentemente el nucleolonema está condensado y no forma filamento, mientras que la pars amorfa está esparcida . La presencia de núcleos dobles es un descubrimiento también muy común .

En la pars amorfa de algunos nucléolos se pueden observar pequeños perfiles circulares a alta potencia, sugiriendo una estructura microtubular cortada en sección transversal . En algunos casos el nucléolo es frecuentemente tan denso que se separa en forma de placas con una periferia bien remarcada contra el carioplasma . Los poros nucleares son frecuentemente observados y la membrana nuclear puede ser vista parcial o totalmente en muchas instancias progresando al estado donde la cromatina libre está presente en la célula .

En el siguiente cuadro se resume lo anteriormente señalado .



## CUADRO 2

## ULTRAESTRUCTURA DE LAS GLANDULAS PARATIROIDES

ESTRUCTURA CELULAR	CELULA NORMAL	CELULA ADENOMATOSA	CELULA HIPERPLASICA	CELULA CARCINOMATOSA
Membranas plasmáticas	Firmes	Tortuosas	Aumento de las interdigitaciones	Aumento de las interdigitaciones
Retículo endoplásmico granuloso	Escaso y en posición yuxtanuclear.	Ampliamente-aumentado en número	Incrementado en tamaño y número	Incrementado en tamaño y número
Retículo endoplásmico liso	Esparcido y escaso	Esparcido	Esparcido	Aumentado en tamaño y número
Ribosomas libres	Abundantes	Aumentados	Aumentados	Aumentados
Mitocondrias	Regular cantidad	Aumentadas en número. Morfológicamente normales	Aumentadas en número. Tamaño normal	Aumentadas en número. Frecuentemente formas anormales.
Aparato de Golgi	Insignificante	Visible	Expandido	Prominente
Centríolos	Posición yuxtanuclear	Cerca del núcleo	Cerca del núcleo	No se observan

ESTRUCTURA CELULAR	CELULA NORMAL	CELULA ADENOMATOSA	CELULA HIPERPLASICA	CELULA CARCINOMATOSA
Gránulos secretorios	Dispersados	Regular cantidad	Más grandes y abundantes	Abundantes
Lípido y glucógeno	Regular - - cantidad	Disminuidos	Disminuidos	Aumentado y es - parcido
Núcleos	Esféricos o moderada -- mente elípticos	Grandes	Sin modificaciones	Con variación -- extrema en forma y tamaño
Cromatina nuclear	Visible	Radiolúcida	Dispersada	Dispersada en - grumos
Nucléolo	Poco sobre- saliente	Definido	Poco visible	Prominente

g) CUADRO CLINICO .

El exceso de PTH es causa de alteraciones del funcionamiento de las células tubulares renales, de las células óseas y de la -- mucosa gastrointestinal .

Además, el hiperparatiroidismo primario es una enfermedad -- crónica, de sintomatología variable, que evoluciona con exacerba-

ciones y remisiones . La historia clínica y los síntomas pueden ser tan característicos que sugieran inmediatamente el diagnóstico, pero también hay cuadros tan confusos que hacen pensar en diversas enfermedades, desde la psiconeurosis hasta la artritis .

Del 60 al 80 % de los pacientes tienen signos y síntomas renales reconocibles . La afección ósea y renal se presentan juntas en la mitad de los casos .

A continuación se presenta un breve análisis de las principales alteraciones clínicas que se pueden producir .

#### 1.- Trastornos renales .

La formación de cálculos renales y la nefrocalcinosis son las manifestaciones más frecuentes . Estos enfermos sufren cólicos renales o dolores sordos en la región lumbar con hematuria o infección de vías urinarias . A veces se encuentra una calcificación renal en una exploración radiológica practicada por algún otro motivo .

Los cálculos contienen calcio y son radiopacos .

Predominan los que están formados por fosfato de calcio sobre los de oxalato de calcio (11) . No está determinada del todo la patogenia exacta de los cálculos en el hiperparatiroidismo, pero Nordin (1973) considera que la asociación habitual de hipercalciuria con una elevación marginal del fosfato urinario y una tendencia a la alcalinidad de la orina pueden explicar, en la mayoría de los casos las precipitaciones del fosfato de calcio .

Los enfermos con cálculos renales suelen tener cifras normales de urea y creatinina en el plasma y se elevan cuando hay litiasis renal bilateral con obstrucción o infección urinaria .

La retención de urea es frecuente en los pacientes con nefro - calcinosis .

Trastornos menos frecuentes debidos a la disfunción renal son la aminoaciduria, hipocalemia, hipomagnesemia, acidosis e incapacidad para concentrarse .

## 2.- Alteraciones óseas .

Ocasiona molestias y dolores vagos que pueden ser extensos y - diagnosticarse erróneamente como reumatismo, neuritis o lumbago - y el diagnóstico permanece ignorado durante meses o años, en el transcurso de los cuales se agrava cada vez más la alteración - ósea .

En fase ulterior se presentan dolores óseos espontáneos y a la - presión muy intensos, a veces acompañados de fracturas y defor - maciones .

Los signos radiológicos más característicos son las erosiones -- subperiósticas de las falanges y de los engrosamientos termina - les de los dedos . En los casos más avanzados pueden descubrir - se erosiones subperiósticas semejantes en el tercio externo de - la clavícula, la extremidad distal del fémur y la extremidad su - perior de la tibia . Estos signos de osteítis fibrosa generali - zada van a veces acompañados de quistes, que pueden ser solita - rios o múltiples y se presentan en especial en huesos largos y - mandíbula .

El cráneo desarrolla un aspecto radiológicamente granular, des - crito como "en vidrio despolido" o moteado en "sal y pimienta" . Los quistes son indistinguibles radiológicamente de los tumores - pardos . Estos se recalcifican después de la paratiroidectomía - en tanto que aquéllos son permanentes .

3.- Síntomas gastrointestinales .

La ulceración péptica comprobada es relativamente frecuente y se ha comunicado en el 10-15 % de los casos .

Es más común que el paciente se queje de dolor epigástrico y - dispepsia sin signos radiológicos francos .

Puede existir también pancreatitis aguda, subaguda y crónica .

4.- Síntomas de hipercalcemia .

La hipercalcemia de cualquier causa puede originar síntomas in - específicos de gravedad variable; astenia vaga generalizada, -- debilidad, anorexia, náusea, vómito, nicturia y en ocasiones - - somnolencia .

5.- Hipertensión arterial .

La incidencia de hipertensión arterial con hiperparatiroidismo - primario oscila entre 6 y 30% en varias comunicaciones (12) .

Ha sido discutida la relación causa y efecto entre hipercalcemia e hipertensión, la evidencia experimental sugiere su existencia.

Algunos autores registran normalización de las cifras tensio - nales después de la corrección de la paratiroidectomía (13) y - -

otros reportan que no hay mejoría (14) de la hipertensión en - - idénticas circunstancias .

6.- Síndromes pluriglandulares .

El hiperparatiroidismo puede ser la evidencia más importante de - los síndromes pluriglandulares como la endocrinopatía adenomato - sa múltiple (MEA I y MEA II) .

En conveniente la investigación sistemática de los familiares -- aparentemente normales .

7.- Trastornos psiquiátricos .

Al parecer, no existe un tipo de respuesta específica psicológi - ca en la hipercalcemia, de tal manera que puede haber alteracio - nes de la personalidad, confusión, pérdida de la memoria y psi - cosis mayores .

8.- Hipocalcemia neonatal .

La tetania hipocalcémica neonatal siempre debe despertar la sospecha de un hiperparatiroidismo materno .

9.- Miopatía .

La miopatía proximal o de distribución generalizada puede presentarse en el hiperparatiroidismo . Su etiología es pobremente comprendida, pero mejora rápidamente al corregir quirúrgicamente el cuadro clínico .

10.- Calcificaciones ectópicas .

Son poco frecuentes en el hiperparatiroidismo primario . Los depósitos de calcio en piel, ojos y otros tejidos blandos pueden ser observados . La queratopatía en banda es causada por depósito de calcio en la córnea .

11.- Descubierta en forma accidental .

Se ha informado la existencia de hiperparatiroidismo primario - asintomático . Aunque la evolución de esta fase del trastorno - no está clara, la hipercalcemia puede conducir a un daño renal - irreversible y la terapia ha sido considerada como justificada .

h) LABORATORIO Y GABINETE .

De acuerdo con el análisis de la metodología utilizada en nuestro Servicio, las determinaciones de calcio y fósforo séricos - son las fundamentales para diagnosticar hiperparatiroidismo primario en los pacientes con manifestaciones clínicas y radiológicas con dicho padecimiento (15) .

Otras pruebas como la RTP (resorción tubular de fosfatos) y la - inhibición de la fostaturia con la carga de calcio tienen utilidad limitada . La respuesta a la administración de la cortisona ha sido empleada con éxito en el diagnóstico diferencial en -

las distintas causas de hipercalcemia en la experiencia de - nuestro grupo .

Las causas de hipercalcemia se encuentran resumidas más adelante .

Son de utilidad las determinaciones de Na, K, Cl, CO<sub>2</sub>, fosfatasa alcalina y ácido úrico .

En los laboratorios donde se dispone de determinación de parathormona por radioinmunoanálisis es indudable que su cuantificación confirmará el diagnóstico tanto en los casos en - que el hiperparatiroidismo primario se ha basado en metodología indirecta como en aquellos que son dudosos o limítrofes .

Entre los estudios de gabinete, deben investigarse lesiones - por hiperparatiroidismo primario en los huesos, especialmente en cráneo, manos y lámina dura dental . Así mismo, se practicará urografía excretora para investigar la presencia de - litiasis renal o nefrocalcinosis . Cuando se sospecha úlcera péptica deberá llevarse a cabo serie esofagogastroduodenal y ante la sospecha de pancreatitis valorar el arco duodenal o - presencia de calcificaciones pancreáticas .

La investigación del acortamiento del QT por hipercalcemia en el electrocardiograma y la búsqueda de calcificaciones oculares son necesarias en el estudio integral de éste padecimiento .

#### 1) DIAGNOSTICO .

Se basa fundamentalmente en correlacionar el cuadro clínico, - bioquímico y radiológico .

En relación con el aspecto químico los valores de calcio sé - rico superiores a 11.0 mg. coexistentes con fósforo sérico - inferior a 3 mg. son fuertemente sugestivos del diagnóstico - del hiperparatiroidismo primario .

A continuación se enumeran las principales causas de hipercalcemia con las que conviene hacer el diagnóstico diferencial :

- 1.- Excesiva administración de vitamina D. o de calcio (o de ambos a la vez) .
  - a) Automedicación con preparados vitamínicos.
  - b) Sobredosis accidental en el tratamiento de la hipocalcemia o de otras afecciones .
  - c) Síndrome leche-alcalinos .
  
- 2.- Aumento de sensibilidad a pequeña dosis de vitamina D .
  - a) Sarcoidosis .
  - b) Algunos casos de hipercalcemia "idopática" de la infancia .
  
- 3.- Enfermedades óseas .
  - a) Carcinoma secundario que afecta al hueso .
  - b) Mieloma múltiple, leucemia, enfermedad de Hodgkin y otras reticulosis que afecten el hueso .
  - c) Enfermedad de Paget (en periodos de actividad aumentada o después de inmovilización) .
  - d) Osteoporosis (rara, pero se produce en la inmovilización, sobre todo en la infancia y en la tirotoxicosis) .
  
- 4.- Otras causas .
  - a) Carcinoma, sarcoma y reticulosis sin afección ósea .
  - b) Insuficiencia suprarrenal .
    - 1) Aguda (después de suprarrenalectomía) .
    - 2) Enfermedad de Addison (raramente) .
  - c) Periostitis hipercalcémica .



## J) TRATAMIENTO .

La extirpación quirúrgica del tejido paratiroideo anormal es la única forma conocida de corregir el hiperparatiroidismo primario .

Los enfermos con calcemias altas o en coma hipercalcémico anteriormente se operaban con carácter de urgencia con un mínimo de investigación . Esto ya no se justifica en la actualidad, porque es posible reducir el nivel del calcio sérico, completar la investigación y cuando el diagnóstico ya no ofrezca dudas, - efectuar la operación sin riesgo excesivo .

La localización de la tumoración es muy difícil por palpación, ya que los adenomas rara vez se tocan y pueden confundirse con el tiroides por cálculo de probabilidades y en el caso del carcinoma puede llegar a palparse, pero como ya se ha comentado -- anteriormente, esta patología es rara .

El trago de bario es útil en pocos casos .

La localización del adenoma por muestreo venoso selectivo puede ser útil en el medio hospitalario donde se tenga la experiencia suficiente para esta destreza .

Durante el acto quirúrgico la forma de investigar se funda en la anatomía y la embriología de las glándulas paratiroideas : son pequeñas (0.2 x 0.5 x 0.5 cm.) un peso total aproximado de 120 mg. ; de forma irregular y consistencia blanda como para -- poder distinguir las de la grasa y bien vascularizadas . Las glándulas normales y anormales pueden encontrarse en un -- punto cualquiera del compartimiento tiroideo del cuello o en el mediastino anterior .

Existe una glándula anormal en el 10-12 % de los casos . El objetivo del cirujano debe ser encontrar y biopsiar todas las paratiroides .

En el 4-6 % de los casos, es necesario explorar el mediastino-anterior en una segunda operación alrededor de 2 meses después .

La forma de extirpación dependerá de los hallazgos :

- 1.- Los adenomas Únicos o múltiples se extirpan; además el resto de las glándulas paratiroides se biopsian para hacer un análisis comparativo trans y postoperatorio .
- 2.- La hiperplasia se trata por resección subtotal que reduce el número de glándulas a 1/2 glándula . Otros cirujanos prefieren extirpar la totalidad de las glándulas y colocar 1/2 paratiroide en la cara anterior del antebrazo no dominante . De la misma forma que el caso anterior se hace un trans y postoperatorio .
- 3.- El carcinoma se trata mediante extirpación extensa, que en general, va seguida de sesiones de radioterapia profunda, aunque hay pocas pruebas de que estos tumores sean radio-sensibles .  
Suele invadir estructuras vecinas como el tiroides, la tráquea, el esófago, la faringe y el nervio laríngeo o recurrente y se extiende a ganglios linfáticos .
- 4.- El cirujano deberá de identificar las cuatro glándulas paratiroides y evitar lesionar los nervios recurrentes .

Entre los cuidados postoperatorios se recomienda vigilar datos clínicos de hipocalcemia y vigilar sangrado de la herida quirúrgica .

Tomar muestras séricas para determinaciones de calcio y fósforo y ofrecerle al paciente una dieta rica en calcio .  
En caso de tetenia deberá aplicarse gluconato de calcio intra - venoso y puede iniciarse posteriormente tratamiento con calcio - oral y vitamina D si el caso lo requiere .

El pronóstico es favorable cuando se ha resecado el tejido pa - ratiroideo hiperfuncionante en su totalidad . Cuando se trata de un carcinoma de paratiroides el pronóstico es reservado ya - que existe la posibilidad de recidiva .

**III.- OBJETIVO .**

La idea de éste trabajo nace de analizar el cuadro clínico, - bioquímico y radiológico de catorce pacientes a los que les -- fué hecho el diagnóstico de hiperparatiroidismo primario y - - correlacionar la información obtenida con los hallazgos encontrados con microscopía óptica y electrónica de la o las glán - dulas paratiroides enfermas y tratar de establecer los crite - rios anatomopatológicos en la mencionada patología .

Fui estusiasmado a participar en este trabajo durante mi es - tancia hospitalaria como residente del Servicio de Endocrino - logía del Hospital General del Centro Médico Nacional del Ins - tituto Mexicano del Seguro Social .

#### IV.- PACIENTES MATERIAL Y METODOS .

Se seleccionaron 14 pacientes del Servicio de Endocrinología del Hospital General del Centro Médico Nacional del Instituto Mexicano del Seguro Social, a los que se les había hecho el diagnóstico presuncional de hiperparatiroidismo primario por el cuadro clínico, laboratorio y radiológico que presentaban .

Fueron sometidos a dieta fija, determinando diariamente calcio y fósforo en suero y en orina de 24 horas. Se hicieron otras determinaciones que consistieron en cuantificar urea y creatinina, fosfatasa alcalina, sodio, potasio, cloro y ácido urico séricos. En todos los pacientes se realizó curva de tolerancia a la glucosa teniendo en consideración la alta frecuencia de diabetes mellitus en hiperparatiroidismo primario informada por nuestro servicio (16) .

Los estudios radiológicos básicamente consistieron en placas AP y lateral de cráneo, manos y estudio especializado de lámina dura.

Estudios contrastados como urografía excretora se practicaron a todos los enfermos. Finalmente los individuos que referían síntomas sugestivos a enfermedad ácido péptica se les realizó serie esofagogastroduodenal .

Algunos pacientes tuvieron visita al Oftalmólogo con el objeto de descartar calcificaciones oculares .

Fueron sometidos los 14 pacientes a dieta fija de 120 mg. de calcio y 400 mg. de fósforo durante dos periodos de estabilización metabólica de nueve días cada uno .

Se hicieron determinaciones seriadas de calcio y fósforo en - - suero y orina. Se empleó un autoanalizador Technicon de acuerdo con el método modificado por Kessler y Wolffman y de Fiske y Subbarow respectivamente y operado por la misma persona .

Se practicó resorción tubular de fosfatos después del ayuno - - nocturno de 12 hrs. La prueba consistió en la colección de - - orina de 4 hrs. (de las 8 a las 12 del día) y de sangre a las - - 8, 10 y 12 hrs., para la cuantificación de calcio, fósforo y - - creatinina. Se aplicó la siguiente fórmula :

$$RTP = 1 - \frac{PUr \times CrS}{CrUr \times PS} \times 100 = 90 \pm 5 \%$$

En donde :

RTP = Resorción tubular de fosfatos .

PUr = Fósforo total en la orina de 4 hrs.

CrS = Concentración de creatinina en el suero expresada en 100-  
mg. x 100 cc.

CrUr = Creatinina total en orina de 4 hrs.

PS = Concentración de fósforo en el suero expresado en mg. x -  
100 cc.

La prueba de inhibición de la fosfatúria con carga de calcio se realizó de la siguiente manera : Se proporcionó dieta normal - en calcio y fósforo durante 6 días . Después de un equilibrio - metabólico de 3 días se recolectó orina de 24 hrs. durante los- tres días siguientes para cuantificar el fósforo. En el segundo de estos días fué administrada una infusión de calcio (15mg. x- kg. de peso corporal) durante 4 hrs.

La excreción del fósforo urinario del primer día del período de prueba fué utilizado como valor control. Se consideró respues- ta normal una disminución del fósforo urinario del 21% o más en el día del la infusión del calcio .

La prueba de cortisona consistió en la administración de corti -  
sona oral durante un período de 9 días a la dosis de 50 mg. cada  
8 hrs. determinándose diariamente calcio y fósforo séricos . La  
persistencia de la hipercalcemia se consideró compatible con hi -  
perparatiroidismo primario .

El tejido paratiroideo obtenido durante la cirugía fué procesado  
con las técnicas histológicas habituales para observarse en el -  
microscopio óptico ; así mismo, se obtuvo material suficiente, -  
y enviado al Departamento de Investigación Biomédica para estu -  
dio con el microscopio electrónico .

Los especímenes para microscopía electrónica fueron fijados inme -  
diatamente después de su obtención en una solución de glutaral -  
dehído al 2% amortiguado a un pH de 7.4 a temperatura de 1-2°C.  
El tiempo de fijación fué de 2 hrs. después del cual se post- --  
fijaron en tetraóxido de Osmio al mismo pH durante 2 hrs. En -  
seguida el tejido se deshidrató en concentraciones ascendentes -  
de etanol hasta llegar a alcohol absoluto .  
Después de la deshidratación el tejido se incluyó en Araldita la  
cual fué polimerizada a 60° C durante 15-18 hrs.

Luego se obtuvieron cortes de 1 micra de espesor con ultramí - -  
crotomo Porter-Blum Mt-1 o Mt-2. Estos se montaron en porta - -  
objetos y se tñieron con Paragón con el objeto de localizar las -  
áreas adecuadas para observación con microscopía electrónica ; -  
una vez identificados y con el mismo ultramicrotomo se obtuvie -  
ron cortes finos entre 600-800 Å. los cuales fueron contrasta -  
dos con citrato de plomo o acetato de uracilo para su observa --  
ción en microscopios electrónicos Phillips EM-200 o EM-300 .

Los criterios para diagnosticar adenoma o hiperplasia fueron : Macroscópicamente, la evidencia de encontrar una masa identificable a la inspección y el resto de las glándulas más pequeñas que el tamaño habitual orientaban al diagnóstico de adenoma . Si se encontraban las cuatro glándulas paratiroides aumentadas de volumen globalmente indicaban hiperplasia .

A la microscopía óptica encontrar acúmulos de células principales, con núcleos pleomórficos hipercromáticos y la presencia de células y comparando con el resto de la glándula o en el caso de que se hubieran extirpado otra y otras glándulas hacer comparaciones entre la celularidad de una con las otras . De igual forma, buscar células claras y oxifílicas con el objeto de estimar la proporción de ellas en relación con las principales para apoyar si el adenoma era predominantemente de este tipo celular .

En la hiperplasia no encontrar cápsula, y las células principales o claras aumentadas de volumen en todas las glándulas estudiadas evidenciaban el diagnóstico .

Con ultramicroscopía el criterio para identificar adenoma fue - encontrar membranas plasmáticas irregulares, el retículo endoplasmático granuloso aumentado en cantidad, incremento en el número de ribosomas libres, gránulos secretorios abundantes y aumento en el número de mitocondrias . Glúcogeno y lípidos -- disminuidos en el citoplasma celular .

Finalmente, al observar el núcleo más grande en proporción a las células normales completaba la imagen concerniente al adenoma .

En la hiperplasia la célula se encontraba con relativo aumento en relación a las normales y las membranas plasmáticas tenían más interdigitaciones .



El retículo endoplasmático granuloso se encontró distribuido profusamente en la célula con grandes dilataciones en el mismo. El aparato de Golgi también se encontraba incrementado en volumen. Los ribosomas se encontraron aumentados en número. Las mitocondrias no tuvieron modificaciones substanciales en el tamaño en relación a las mitocondrias normales. Había disminución en la cantidad de glucógeno y lípido intracelular. Gran cantidad de gránulos secretorios. No hubo modificaciones substanciales en el núcleo .

## V.- RESULTADOS .

La edad de los pacientes osciló entre 18 y 55 años en el momento de hacer el diagnóstico. El promedio de edad fué de 39.2 años .

De los 14 pacientes 8 fueron del sexo femenino y 6 del sexo masculino .

Las principales manifestaciones del padecimiento de acuerdo con la apreciación subjetiva de los pacientes fué la siguiente : Seis tenían menos de un año de la evolución; seis pacientes tenían entre uno y tres años de referir molestias; un paciente tenía entre tres y cinco años y el último tenía más de cinco años con datos sugestivos de hiperparatiroidismo. (Ver cuadro 3) .

## CUADRO 3

NUMERO DE CASOS	EVOLUCION DEL PADECIMIENTO AL ACUDIR A LA PRIMER CONSULTA.
6	Menos de un año
6	De uno a tres años
1	De tres a cinco años
1	Más de cinco años

La edad de los pacientes del primer grupo osciló entre 30 y 50 años con un promedio de 40.8 años .

En el segundo grupo la edad osciló entre 18 y 55 años con un promedio de 38.6 años .

El paciente correspondiente al tercer grupo tenía 30 años y el del cuarto grupo 44 años .

De los 14 enfermos 10 tenían una historia de cólico renoureteral, cálculos renales y hematuria predominantemente; algunos tenían - asociada frecuentemente infección de vías urinarias .

Seis pacientes tenían molestias en aparato gastrointestinal - - compatibles con úlcera péptica .

Siete enfermos tuvieron dolor óseo o articular en forma importante en algún momento de la evolución compatibles con osteítis-fibrosa .

Datos compatibles por la hipercalcemia sostenida como lo son la-astenia vaga generalizada, anorexia, náusea, sed, nicturia y - - somnolencia la presentaron nueve pacientes .

Alteraciones de la personalidad e incapacidad para concentrarse- la tuvieron tres pacientes. Ninguno psicosis mayores .

Hipertensión arterial descubierta al hacer el diagnóstico dos -- pacientes y ya sufrida con anterioridad en siete pacientes .

En ningún caso se pudo demostrar el hiperparatiroidismo asociado a otras endocrinopatías .

Nueve pacientes tuvieron datos compatibles con miopatía. En un- solo paciente se descubrió hipercalcemia en forma accidental (no había presentado cuadro clínico en árbol urinario, en el estudio integral se demostró úlcera gástrica e hipertensión arterial ya- sufrida con anterioridad) . (Ver cuadro 4) .

PACIENTES	LITIASIS	OSTEITIS FIBROSA	MANIF. GAST.	HIPERCALCEMIA PER-SE.	HAS.	ALT PSIQ.	MIOP.
1	-	+	-	+	+	-	+
2	+	+	-	+	-	-	+
3	-	-	+	+	+	-	-
4	-	+	-	+	+	+	+
5	+	-	+	-	+	-	-
6	-	-	+	-	+	-	-
7	+	-	-	-	-	-	-
8	+	-	-	+	-	-	+
9	+	+	-	+	+	+	+
10	+	+	+	+	+	-	+
11	+	-	+	+	+	-	+
12	+	+	-	-	-	-	+
13	+	+	-	-	+	-	+
14	+	-	+	+	-	+	-
<b>TOTAL</b>	<b>10</b>	<b>7</b>	<b>6</b>	<b>9</b>	<b>9</b>	<b>3</b>	<b>9</b>

+ = Síntomas afirmativos .

- = Síntomas negados .

Respecto a los exámenes de laboratorio en todos los enfermos se encontró calcio sérico elevado y fósforo sérico bajo en once pacientes y normal en uno .

El calcio sérico más alto (promedio) fué de 17.5 mg. y el menos elevado de 10.6 mg. El promedio general fué de 12.6 mg.

El fósforo sérico más bajo fué de 2.5 mg. y el más alto de 4.8 mg. con un promedio general de 2.9 mg.

El ácido úrico sérico estuvo elevado en siete pacientes y normal en los otros siete . El máximo fué de 13.2 mg. y el mínimo de 4.6 mg. con un promedio de 7.6 mg.

El magnesio sérico fué determinado en diez pacientes, todas - las determinaciones dentro de lo normal : máximo de 2.7 mg. - y mínimo de 1.9 mg. Promedio de 2.3 mg.

La fosfatasa alcalina estuvo elevada en diez pacientes y normal en cuatro .

La excreción urinaria de calcio en recolección de 24 hrs., la resorción tubular de fosfatos y la inhibición de la fosfatúria con la carga de calcio se muestran al igual que los anteriores resultados en el cuadro 5 .

CUADRO 5

CASO	Ca. SERICO mg./100 ml. (Valor prom.)	P. SERICO mg./100ml. (Valor prom.)	Ca. EN ORINA (Promedio)	RTP (%)	INHIB. FOSFA- TURIA % CON - CARGA CALCIO
1	11.8	3.0	121	94	-
2	11.5	2.8	58	96	5
3	12.2	3.0	-	-	-
4	14.1	2.6	136	67	6
5	12.5	3.1	-	85	-
6	10.6	4.8	87	92	10
7	12.0	2.7	187	76	4
8	17.5	2.5	171	67	-
9	12.4	2.6	183	79	-
10	11.9	3.2	93	72	20
11	11.4	2.5	93	85	48
12	12.5	2.6	-	-	-
13	14.4	3.0	113	71	9
14	12.6	2.7	71	88	-

NOTA: Las determinaciones fueron hechas con dieta 120 mg. de calcio y 400 miligramos de fósforo, durante periodo de estabilización - metabólica de 9 días .

Las CTGO de 3 hrs. fueron interpretadas de acuerdo con dos criterios : Wilkerson y el Grupo Universitario. Siete fueron normales y siete positivas para diabetes mellitus .

El ECG. inicial fué normal en once enfermos; dos mostraron - - trastornos difusos en la repolarización y uno con datos sugestivos de isquemia subendocárdica . No se encontró acortamiento del QT . (Ver cuadro 6) .

CUADRO 6

CASO	CTGO	ECG
1	N	N
2	AN	N
3	N	N
4	N	N
5	N	N
6	AN	N
7	AN	AN
8	N	N
9	N	AN
10	AN	N
11	AN	N
12	AN	N
13	AN	N
14	N	AN

N = NORMAL

AN = ANORMAL

Las radiografías de cráneo mostraron en todos los pacientes desmineralización difusa del cráneo, en uno el apolillamiento típico en " sal y pimienta " . Las radiografías de manos mostraron erosión subperióstica en ocho casos . De diez pacientes a los que se les tomó radiografías de columna lumbar siete tenían cambios consistentes en diversos grados de desmineralización . A diez pacientes se les hizo lámina dura encontrándola destruida en seis de ellos .

La urografía excretora fué normal en dos pacientes. Las otras doce mostraron litiasis : bilateral en siete, unilateral derecha en tres y unilateral izquierda en dos .

La SEG D fué practicada a doce pacientes; siendo normal en seis de ellos; cuatro tenían "nichos" ulcerosos en la mucosa gástrica, una hernia hiatal y el último hernia hiatal y úlcera duodenal .

Respecto a las calcificaciones ectópicas: un paciente tenía calcificaciones oculares bilaterales en cristalino y en otro se encontraron calcificaciones arteriales en el trayecto de las arterias ilíacas en forma bilateral . (Ver cuadro 7) .



CUADRO 7

PACIENTE	CRANEO	MANOS	L.DURA	C.LUMBAR	U.EXCRETORA	SEGD.
1	DCF	ESP	-	-	Uni-Izq.	-
2	DCF	N	OP	DES.	Bilateral	-
3	DCF	ESP	OP	DES.	Uni-Der.	U.G.
4	DCF	ESP	-	DES.	Normal	N.
5	DCF	ESP	OP	-	Uni-Der.	H.H.
6	DCF	N	-	N	Normal	U.G.
7	DCF	ESP	OP	DES.	Bilateral	-
8	DCF	N	N	N	Bilateral	N
9	DCF	N	N	N	Bilateral	N
10	DCF	N	-	N	Bilateral	U.G.
11	DCF	N	N	-	Bilateral	U.G.
12	DCF	ESP	OP	-	Uni-Der.	N
13	DCF	ESP	OP	DES.	Nefrocal- cinosis .	N
14	DCF	ESP	OP	DES.	Uni-Izq.	U.D. H.H.

DCF = Descalcificación.

ESP = Erosión subperióstica.

DES = Destruída.

OP = Osteoporosis.

N = Normal .

U.G. = Úlcera gástrica.

U.D. = Úlcera duodenal.

H.H. = Hernia hiatal.

Finalmente, los estudios histopatológicos en siete pacientes se resecó solamente una glándula paratiroides, en 5 pacientes se extirparon dos glándulas, en un paciente se extrajeron tres y en otro cuatro glándulas fueron extirpadas en tres intervenciones quirúrgicas (las dos primeras intervenciones fueron sobre cuello y en la última se exploró mediastino encontrando una glándula hiperplásica ahí) .

De los catorce pacientes, trece normalizaron el calcio sérico en la determinación de calcio siguiente al acto operatorio, que fué desde pocos minutos después de concluida hasta determinaciones a las seis y ocho horas de haber terminado la cirugía . En un caso persistió hipercalcemia limitrofe que con el tiempo sugirió junto con el cuadro clínico que había que reoperar .

Posteriormente esta paciente tuvo que ser intervenida por tercera vez para retirar una glándula más en mediastino anterior, el diagnóstico histológico y ultraestructural final fué de hiperplasia.

Con microscopía óptica se diagnosticaron siete adenomas; seis fueron a expensas de células principales y una de células claras . Tres casos correspondieron a hiperplasia de células principales. Finalmente, en cuatro casos existió la duda si se trataba de adenoma o hiperplasia de células principales . No hubo carcinoma de paratiroides . (Ver cuadro 8) .

CUADRO 8

PACIENTE	No. GLANDULAS EXTIRPADAS.	No. GLANDULAS ALTERADAS	INFORME CON M. DE LUZ.	INFORME CON M. ELECTRONICO.
1	1	1	Adenoma o Hiperplasia C. Principales	Adenoma o Hiperplasia C. Principales
2	2	2	Hiperplasia C. Principales	Hiperplasia C. Principales
3	1	1	Adenoma o Hiperplasia C. Principales	Hiperplasia C. Principales
4	2	1	Adenoma de C. Principales	Adenoma de C. Principales
5	2	1	Adenoma de C. Principales	Adenoma de C. Principales
6	2	2	Hiperplasia de C. Principales	Adenoma de C. Principales
7	3	1	Adenoma de C. Principales	Adenoma de C. Principales
8	1	1	Adenoma o Hiperplasia C. Principales	Hiperplasia de C. Principales
9	4	4	Hiperplasia de C. Principales	Hiperplasia de C. Principales
10	2	1	Adenoma de C. Claras	Adenoma de C. Claras
11	1	1	Adenoma o Hiperplasia C. Principales	Hiperplasia C. Principales

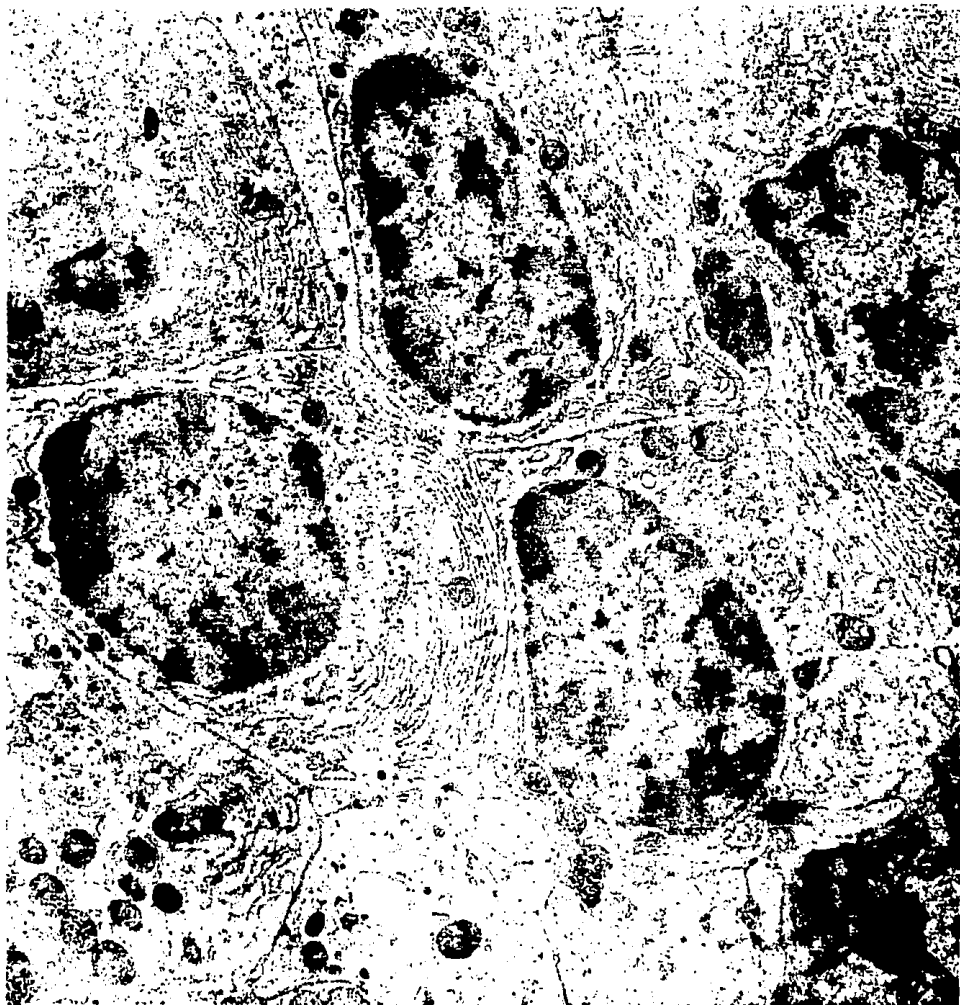
PACIENTE	No. GLANDULAS EXTIRPADAS.	No. GLANDULAS ALTERADAS	INFORME CON M. DE LUZ.	INFORME CON M. ELECTRONICO.
12	1	1	Adenoma de C. Principales	Adenoma de C. Principales
13	1	1	Adenoma de C. Principales	Adenoma de C. Principales
14	1	1	Adenoma de C. Principales	Adenoma de C. Principales

La evolución post-operatoria fué satisfactoria y los balances de calcio y fósforo urinario y la determinaciones seriadas en sangre de estos elementos sugirieron buena evolución del padecimiento. Por desgracia siete pacientes ya no siguieron asistiendo a nuestra consulta y los balances periódicos no pudieron realizarse. Estos pacientes en general tuvieron un control de 18 a 24 meses después de la cirugía. Los otros pacientes siguen valorandose periodicamente en el hospital y están completamente asintomáticos, las calciurias y las fosfaturias son normales al igual que el calcio y fósforo séricos .

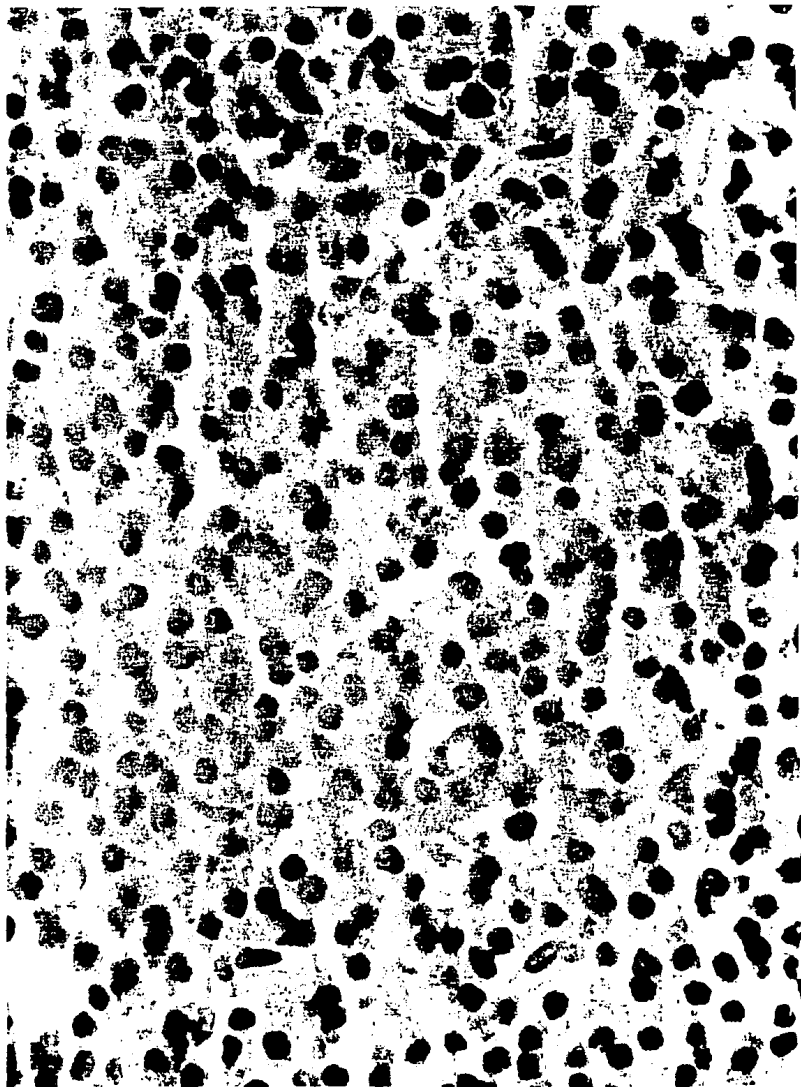
En las siguientes fotografias se muestran algunos de los hallazgos con microscopia óptica y electrónica del material obtenido del estudio de nuestros pacientes .



MICROFOTOGRAFIA 1



MICROFOTOGRAFIA ELECTRONICA 2

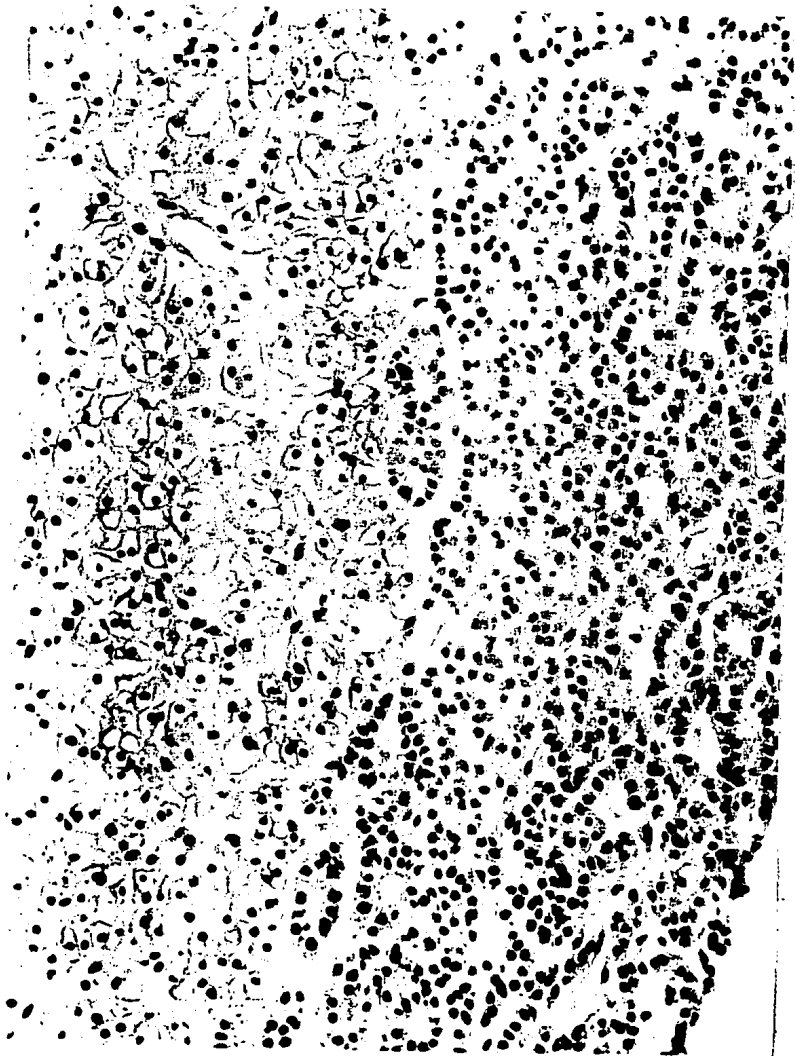


MICROFOTOGRAFIA 3

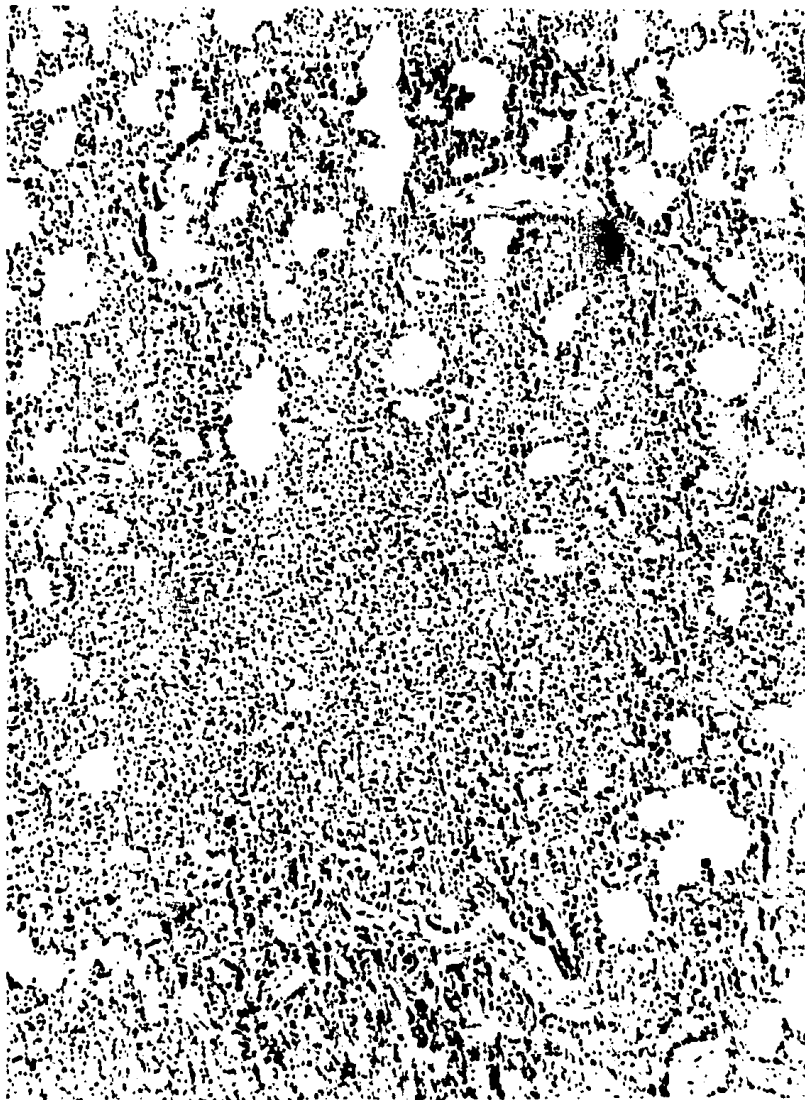


MICROFOTOGRAFIA ELECTRONICA 4

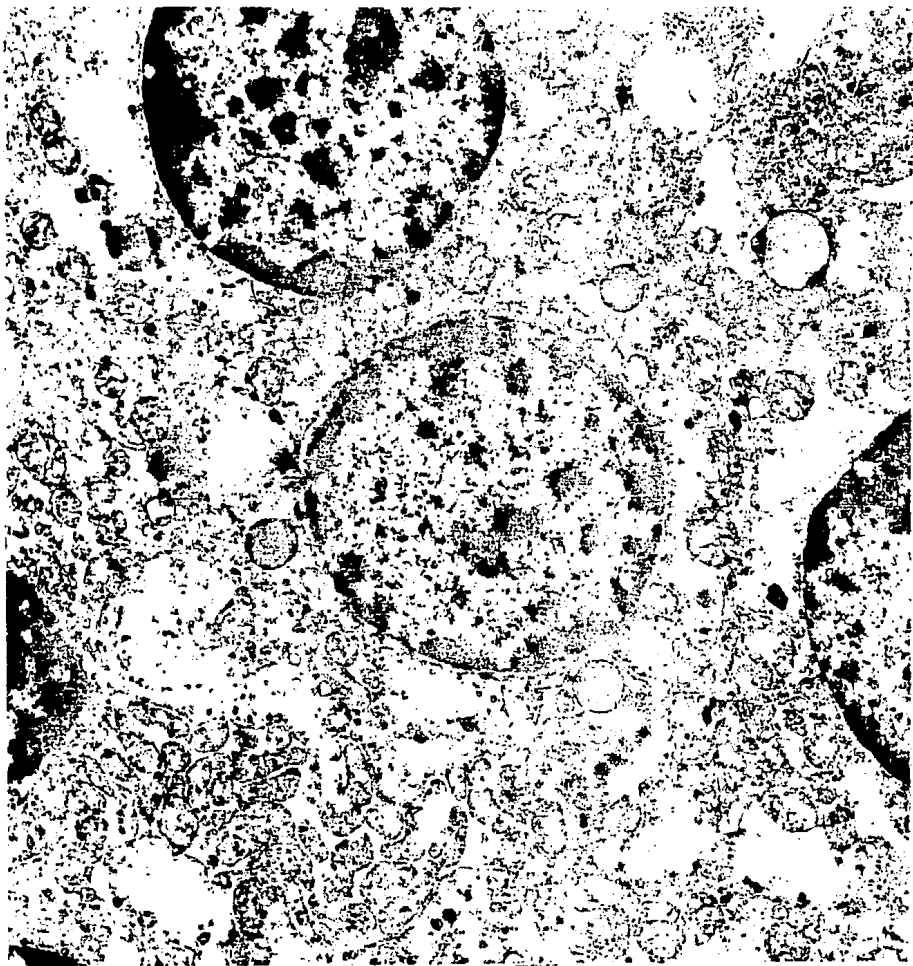




MICROFOTOGRAFIA 5



MICROFOTOGRAFIA 6



MICROFOTOGRAFIA ELECTRONICA 7

#### MICROFOTOGRAFIA 1

##### GLANDULA PARATIROIIDE NORMAL.

Células principales dispuestas en acúmulos y cordones irregulares. Existe abundante grasa distribuida entre algunos acúmulos celulares. Tinción con H-E (X200) .

#### MICROFOTOGRAFIA ELECTRONICA 2

##### GLANDULA PARATIROIIDE NORMAL.

Retículo endoplásmico rugoso en regular cantidad. Aparato de Golgi poco desarrollado. Se observan algunas mitocondrias y gránulos secretorios. La cromatina nuclear tiene distribución periférica -- (X16,000) .

#### MICROFOTOGRAFIA 3

##### ADENOMA DE CELULAS PRINCIPALES.

Las células son un poco mayores, que las normales. Existen algunos núcleos hiper cromáticos. Tinción con H-E (X500) .

#### MICROFOTOGRAFIA 4

##### ADENOMA DE CELULAS PRINCIPALES.

En el núcleo se observa la cromatina condensada en la periferia. - Se ven algunas mitocondrias y algo de material lipídico (X24,000).

#### MICROFOTOGRAFIA 5

##### ADENOMA DE CELULAS CLARAS .

Las células claras son más voluminosas que las células principales y con citoplasma claro . Puede compararse parte del adenoma con el -- resto del tejido paratiroideo normal. Tinción H-E (X300) .

#### MICROFOTOGRAFIA 6

##### HIPERPLASIA DE CELULAS PRINCIPALES .

Existe distribución uniforme de las células principales. Tinción -- H-E (X80) .

#### MICROFOTOGRAFIA ELECTRONICA 7

##### HIPERPLASIA DE CELULAS PRINCIPALES .

En el núcleo se observa la cromatina dispersada. Existen abundan -- tes mitocondrias, no se aprecia glucógeno y el material lipídico - esta en escasa cantidad (X20,000) .

## VI .- D I S C U S I O N .

No existe duda en el diagnóstico clínico, bioquímico y radiológico en los 14 pacientes estudiados .

Revisando los cuadros donde se condensan los resultados obtenidos en este estudio observamos que en los pacientes 4, 5, 7, 10, 12, 13 y 14 el diagnóstico histopatológico fué de adenoma y - - existió una correlación al hacer la observaciones respectivas - con el microscopio electrónico .

En el paciente 4 se obtuvieron dos glándulas paratiroides en el acto operatorio encontrando en una de ellas el adenoma. Los niveles de calcio sérico descendieron a cifras normales después de la intervención y actualmente el paciente se encuentra asintomático siendo sus controles bioquímicos normales .

Al paciente 5 se le extirparon dos glándulas paratiroides con el mismo resultado y evolución que el paciente anterior .

Al paciente 7 se le extirparon tres glándulas encontrando en una de ellas el adenoma . Su estado actual es asintomático.

En el caso del paciente 10, el hiperparatiroidismo fué debido a un adenoma de células claras a diferencia de todos los demás pacientes de éste grupo donde la tumoración fué a expensas de las células principales . A éste enfermo se le extirparon dos glándulas, estando la patología en una de ellas . A los 21 meses de intervenido y encontrándose libre de síntomas perdimos su evolución clínica .

Finalmente en los casos 12, 13 y 14 en donde se extirpó solamente una glándula por encontrarse macroscópicamente adenomatosa, el diagnóstico fué corroborado histopatológicamente. Existió abatimiento del calcio sérico en el postoperatorio inmediato. Los tres se encuentran en la actualidad sin datos -- que sugieran reactividad de su problema inicial .

Los casos 2 y 9 en donde histopatológicamente se informó hiperplasia y la observación con microscopio electrónico corroboró el diagnóstico de la microscopía óptica. En el caso 2 se extirparon dos glándulas únicamente y el calcio sérico se normalizó después de haber intervenido al paciente lo que orienta a que muy posiblemente en éste caso se trataba de un adenoma y no de hiperplasia .

El paciente estuvo asintomático y con niveles de calcio y fósforo sérico normales durante 19 meses que estuvo bajo vigilancia médica. Dejó de asistir a la consulta por razones que ignoramos .

No existe una correlación clínica y bioquímica en relación con las interpretaciones hechas con el microscopio de luz y electrónico .

En el paciente 9 inicialmente fueron extirpadas dos glándulas informándose por el patólogo que existían dos adenomas, uno en cada glándula retirada. El paciente no normalizó el calcio sérico y siguió con datos clínicos de exceso de PTH, reoperándose posteriormente, en donde se extrajo una glándula más con caracteres macroscópicos de hiperplasia (no fueron localizadas más glándulas en cuello). En la revisión de laminillas se -- concluyó que existía hiperplasia en todas las glándulas a expensas de células principales. Los datos clínicos y laboratoriales de hiperparatiroidismo persistieron y en una tercera -- intervención se extirpó una glándula más en mediastino .

Macro y microscópicamente se observó hiperplasia .  
Con microscopía electrónica se corroboró la impresión diagnós -  
tica hecha con la microscopía de luz.  
La paciente actualmente se encuentra asintomática .

En los casos 3,8 y 11 en donde fué extirpada tan solo una glán -  
dula y el informe del histopatólogo no fué concluyente ya que -  
existió la duda de si se trataba de adenoma o de hiperplasia de  
células principales, la imagen con microscopía electrónica en -  
los tres casos fué sugestiva de hiperplasia. Esta observación -  
no correlaciona con la evolución clínica de los enfermos ya que  
en los tres casos normalizaron cifras de calcio sérico en el --  
postoperatorio y la evolución posterior fué satisfactoria lo que  
orienta a que en el tejido retirado se encontraba un adenoma .  
Los pacientes abandonaron la consulta periódica a los 23, 19 y -  
24 meses respectivamente .

En el caso 6 con microscopía óptica se concluyó que existía - -  
hiperplasia de células principales en las dos glándulas retira -  
das, mientras que con microscopía electrónica la impresión fué  
de adenoma en una de ellas . Clínica y bioquímicamente el com -  
portamiento del paciente fué de que portaba un adenoma parati -  
roideo, a los 22 meses de operado dejó de asistir a la consulta  
de nuestro servicio .

Finalmente en el caso 1 hubo dificultad en la interpretación de  
las observaciones realizadas con microscopía óptica y electró -  
nica en la glándula extirpada por lo que no se pudo concluir si  
se trataba de adenoma o hiperplasia de células principales .  
El comportamiento clínico y bioquímico del enfermo fué hacia la  
mejoría lo que orienta a pensar de que se trataba de un adeno -  
ma . Fué perdido de vista el paciente a los 18 meses de opera -  
do .



Es evidente que el comportamiento clínico y laboratorioal des - -  
pués del acto quirúrgico en 13 pacientes fué como si se tratase-  
de haber extirpado adenomas en todos ellos .

Existen informes, entre otros el de Roderich Haff ( 17) donde en-  
una serie de 47 pacientes con hiperparatiroidismo primario hacen  
una correlación similar a la nuestra donde básicamente hacen - -  
hincapié en que las glándulas paratiroides que fueron observadas  
con microscopía óptica y fueron informadas como normales con ul-  
tramicroscopía se encontraban datos compatibles con hiperpla --  
sia .

También Lange en 1961 ( 18) y Roth y Munger en 1962 hacen des - -  
cripciones detalladas sobre paratiroides normales (19) adenoma -  
tosos e hiperplásicas (20) donde se hace especial énfasis en los  
hallazgos existentes con la ultramicroscopía .

J.M. Faccini informa sobre la ultramicroscopía de 40 pacientes -  
que tuvieron hiperparatiroidismo primario por diversas causas y  
en una minuciosa descripción de lo observado, se hace el intento  
de establecer las diferencias básicas entre una patología y las-  
otras (21) . Al respecto, nuestro criterio es semajante al de -  
este autor .

Hehrssam (22) hizo un estudio minucioso de 47 casos donde se ha-  
ce un análisis ultraestructural del tejido paratiroideo de éstos  
enfermos que sufran hiperparatiroidismo primario .

Nosotros pensamos que en el diagnóstico definitivo del hiperpa -  
ratiroidismo primario deberá de intervenir en forma concluyente-  
la evolución del paciente posterior a la cirugía ya que por lo-  
comentado en renglones anteriores, algunos de nuestros pacientes

tuvieron remisión de sus síntomas y el cuadro bioquímico corrigió aún cuando se había hecho el diagnóstico de hiperplasia con microscopía óptica y/o electrónica .

Sentimos que los criterios anatomopatológicos y ultraestructurales no son en forma aislada los que informen sobre el diagnóstico final . La correlación post-operatoria del enfermo con el -- informe del histopatólogo, deben ser cuidadosamente estudiados -- para obtener la información más aproximada al evento real que se desarrolla en el paciente con enfermedad paratiroidea .

## VIII .- CONCLUSIONES

1.- Se estudiaron 14 pacientes con el diagnóstico de hiperparatiroidismo primario y se trató de hacer una correlación clínica, bioquímica y radiológica con los resultados histopatológicos y ultraestructurales del tejido paratiroideo obtenido en las intervenciones quirúrgicas de estos enfermos .

2.- En 8 pacientes hubo correlación clínica y química con los informes de microscopía óptica y electrónica que revelaron adenomas únicos en 7 de ellos e hiperplasia en otro .

En los 6 pacientes restantes el comportamiento clínico bio -- químico después de la cirugía fué compatible con adenoma, sin embargo los informes histopatológicos para microscopía de luz como para ultramicroscopía revelaron hiperplasia bajo los dos criterios en uno de ellos y discrepancia o duda en los cinco restantes .

3.- Clínica, bioquímica y radiológicamente puede establecerse el diagnóstico de hiperparatiroidismo primario pero ninguno de los tres criterios puede diferenciar si se trata de adenoma o hiperplasia .

- 4.- El estudio histopatológico y ultraestructural es necesario para tratar de integrar el diagnóstico en forma completa .
- 5.- Es difícil, a pesar de contar con ultramicroscopía, establecer en forma definitiva la causa del hiperparatiroidismo primario .
- 6.- Es prudente que se establezca el criterio para la interpretación del tejido paratiroideo a observarse con microscopía electrónica en las distintas patologías ya que no existe unificación bien establecida hasta el momento. A pesar de todo no es útil para modificar la conducta del cirujano en el momento quirúrgico, en vista de las dificultades técnicas que se tienen -- para informar en forma rápida los hallazgos encontrados .

BIBLIOGRAFIA

- 1.- Albright, F. Hyperparathyroidism a common and polymorphic condition as illustrated by seventeen proved cases formone clinic. Journal of the American Medical Association. 102, 1276-1287. - 1934 .
- 2.- Albright F. Bloomberg, E. Hyperparathyroidism due to diffuse -- hyperplasia of all parathyroid glands rather than adenoma of - one : clinical studies on three such cases . Archives of Internal Medicine. 54, 315-329 . 1934.
- 3.- Cope, O. The story of hiperparathyroidism at the Massachusetts General Hospital . New England Journal of Medicine. 274. 1174-1182. 1966.
- 4.- Cope, O. Keynes W. Primary chief-cell hyperplasia of the parathyroid glands : new entily in the surgery of hiperparathyroidism. Annals of surgery. 148,374-388. 1958 .
- 5.- Purnell, D.C. Primary hiperparathyroidism: A prospective clinical study. AM. J. Med. 50: 670, 1,971.
- 6.- Kremets, E.T. The first 100 cases of parathyroid tumor from - Charity Hospital of Louisiana- Ann Surg. 1,973: 872 1971 .
- 7.- Ramirez, C ; Lisci, A. Hiperparatiroidismo primario. Resultado de un desequilibrio hormonal . Anuario de Act. en Medicina. - Fascículo Endoc. I.M.S.S. 20: 75-87, 1975 .
- 8.- Hellstrom, S. Primary hiperparathyroidism observations in a - series of 50 cases. Acta endocrinol., 16: 30, 1,954 .

- 9.- Bjernulf, A. Primary hyperparathyroidism in children : Brief - review of the literature and a case report. Acta pediat. - - Scand, 59: 249, 1970 .
- 10.- Haff, R. W. Ballinger. Primary Hyperparathyroidism Changing - clinical, surgical and pathologic aspects. Annals of Surgery. 171, 85-92 1970 .
- 11.- Hodgkinson, A. Quantitative analysis of calcium-containing urinary calculi . Renal Stone Research Symposium . Hodgkinson & Nordin, B.E.C.- London: Churchill .
- 12.- Riddick. F. Hyperparathyroidism. Analysis of recent experiences. Clinical spectrum and diagnostic tests . Annals Internal Medicine. 56, 183. 1972 .
- 13.- Earl J. Hypercalcemia and Hypertension Annals Internal of -- Medicine. 64, 378. 1966 .
- 14.- Madhavan. T. Influence of Surgical correction of primary hyperparathyroidism on associated hypertension . Archives of Surgery. 100. 212. 1970 .
- 15.- Ibarra. T. Medina, R ; Lisci, A; Ramirez, C. Metodología Indirecta en el diagnóstico del Hiperparatiroidismo primario. - - XXI Reunión Anual Soc. Mex. Nutric.Endocrinol. 1,981 Pag. 38 .
- 16.- Ramirez, R.C. y Lisci G. A. Normalización de hiperglucemia en el hiperparatiroidismo primario después de la paratiroidectomía. Arch. Invest. Méd. (Méx) . 4 : 225. 1,973 .

- 17.- Haff. R. Primary Hyperparathyroidism: Changing clinical surgical and pathologic aspects. *Annals of Surgery*. 171. 85-02 - 1971 .
- 18.- Lange R. Zur Histologie und Zytologie der glandula parathyroidea des menschen. Licht und electronen mikroskopische untersuchung an epithelloperadenomen Z. Zellforsch mikrosk, anat. 53. 765. 1961.
- 19.- Roth S. and Munger B. The cytology of the adenomatous, atrophic and hyperplastic parathyroid glands of man. A light and electron microscopic study. *Virchows Arch Pathh. An Pysiol*. 335. 389. 1962.
- 20.- Roth S. Recent advances in parathyroid gland pathology. *Am. Journal of. Med*. 50, 612-622. 1971.
- 21.- J.M. Faccini . The ultrastructure of parathyroid gland removed from patientes with primary hyperparathyroidism; a report of 40 cases, including four carcinomata. 102, 189-199. 1970.
- 22.- Hehrmann, R. Acute hyperparathyroidism . Clinical, laboratory and ultrastructural findings in a variant of primary hyperparathyroidism. *Klin. Wo. Chenschr* . - 58, 501-510. 1980 .

Fueron consultados los libros :

- 23.- Textbook of Endocrinology Williams Robet. 5 ed Saunders Company .
- 24.- Pathology. Stanley Robbins.4 ed. Saunders Company .

- 25.- Endocrinology. A. Review of clinical Endocrinology. Ernest. Mazzaferri. 1974.
- 26.- Discordes of the parathyroid glands. Clinics in Endocrinology and Metabolism. Saunders - Company. 1975.