

Hiperparatiroidismo primario

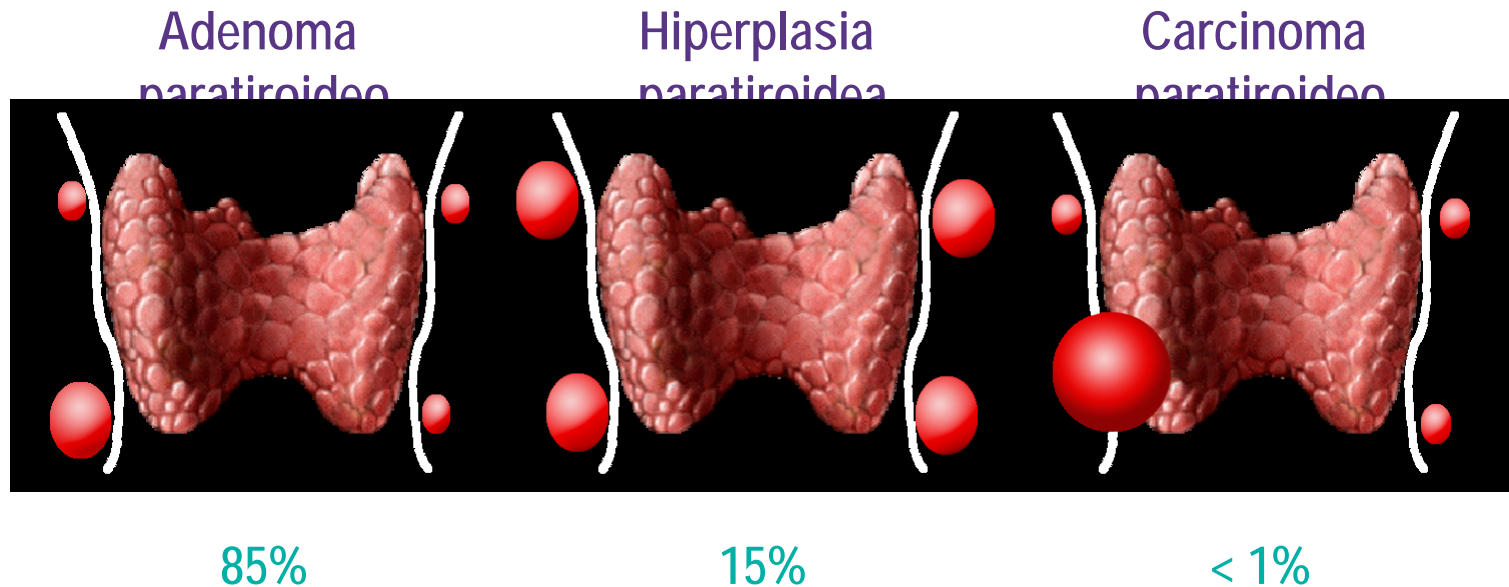
M. Muñoz Torres
Unidad de Metabolismo Óseo
Servicio de Endocrinología y Nutrición

Hospital Universitario
San Cecilio de Granada
Servicio Andaluz de Salud
CONSEJERÍA DE SALUD

**XXXI Congreso Nacional
de la Sociedad Española
de Medicina Interna**

Hiperparatiroidismo primario: definición y etiología

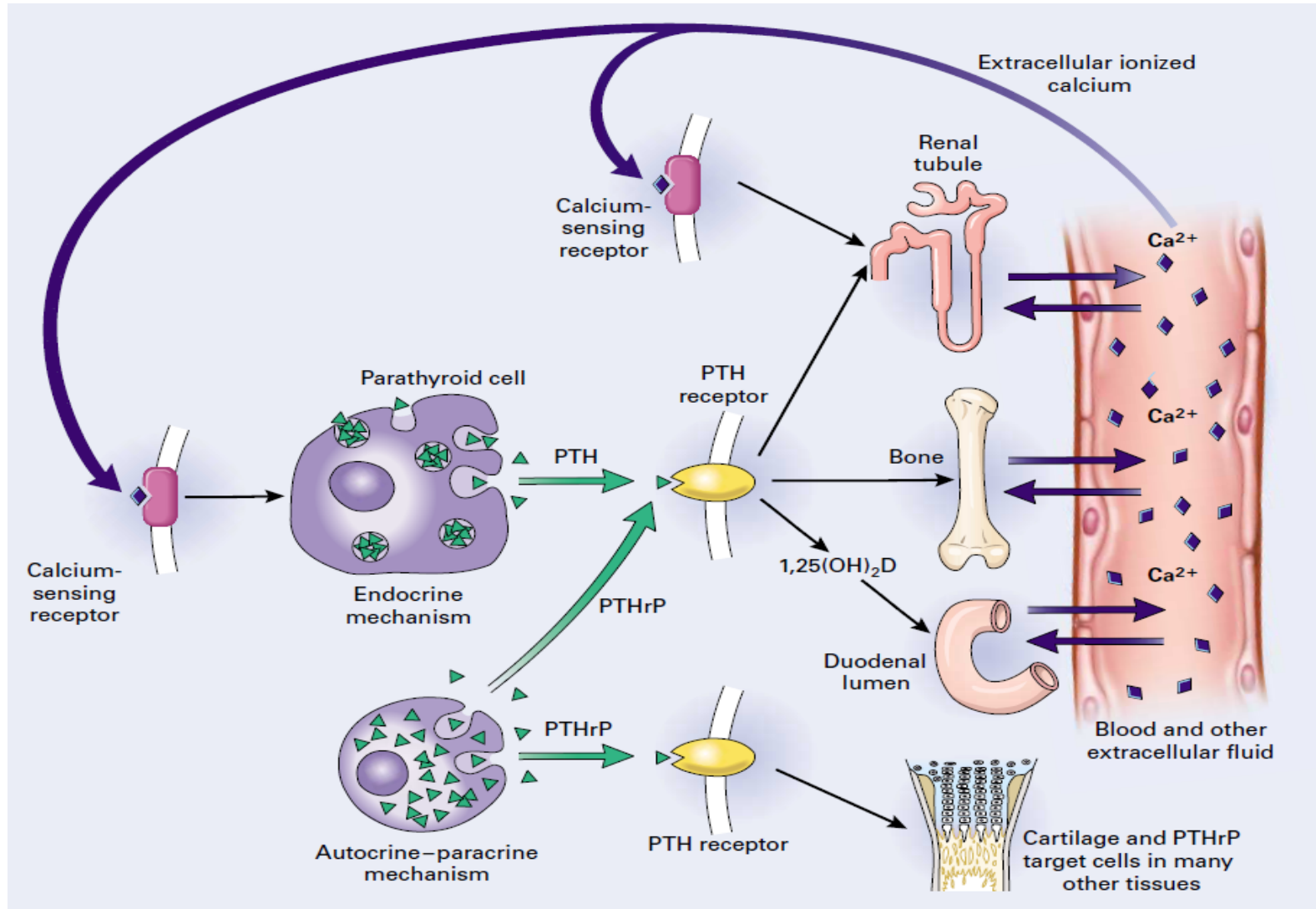
Enfermedad caracterizada por una producción autónoma de PTH que produce hipercalcemia y una expresión clínica variable.



Factores etiológicos en el HPTP

- Alteraciones genéticas
 - Inactivación del gen *MEN1*
 - Mutación de protooncogén *RET* (MEN2)
 - Inactivación del gen *HRPT2*
 - Activación del oncogén *Ciclina D1/PRAD1*
- Antecedentes de radiación en el cuello
- Deficiencia de vitamina D

Desorden hormonal en el HPTP

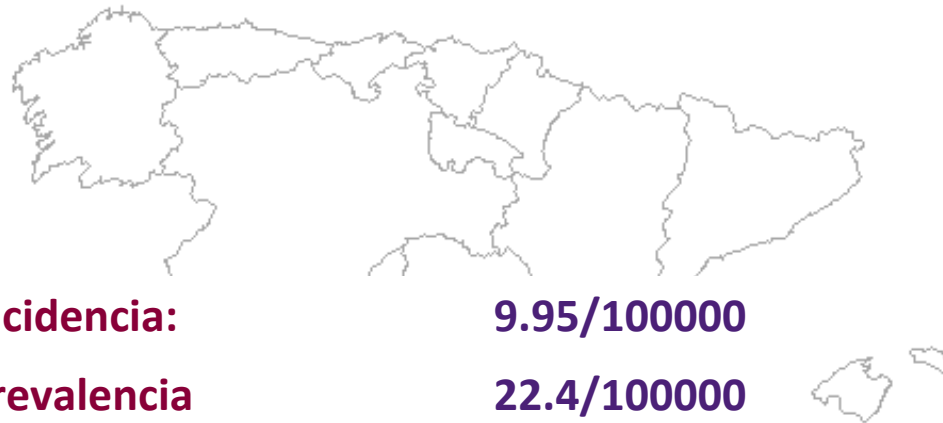


Epidemiología del HPTP

- Trastorno endocrinológico frecuente
- La prevalencia depende de la población estudiada y del método de detección
 - 1/1000 (EEUU); 3 /1000 (Noruega); 21/1000 (Finlandia);
- La incidencia se modifico en los últimos años (Rochester, EEUU):
 - Año 1974: 121.7/100000
 - Año 1982: 82.4/100000
 - Año 1993: 21.6/100000
 - Año 2001: 15.7/100000
- Las mujeres se ven más afectadas que los hombres (3:1)
- Máxima incidencia: entre 50 y 60 años de edad

Datos epidemiológicos HPTP en España

Incidencia y prevalencia en función del área de cobertura sanitaria (32.3 millones)



Sintomatología del HPTP

Sistema	Síntomas
Neuropsiquiátricos	Cansancio, debilidad, alteraciones cognitivas leves, cambios de humor, irritabilidad, ansiedad, depresión, falta de concentración, pérdidas de memoria y alteraciones del sueño
Renales	Nefrolitiasis , disminución de la tasa de filtración glomerular (TFG)
Esqueléticos	Reducción de la densidad mineral ósea (DMO), posible aumento del riesgo de fracturas, osteítis fibrosa quística
Cardiovasculares	Hipertensión, hipertrofia ventricular izquierda, calcificación de la válvula mitral y/o aórtica
Neuromusculares	Debilidad muscular

Boonen S et al. *Eur J Endocrinol* 2004;151:297 304

Lendel I et al. *Otolaryngol Clin North Am* 2004;37:737 749

Mack LA et al. *Surg Clin North Am* 2004;84:803 816

Perrier ND *Surgery* 2005;137:127 131

Sosa JA, Udelsman R *Curr Probl Surg* 2003;40:812 899

Perfil bioquímico de los pacientes con HPTP

Prueba diagnóstica	Resultados
Calcio sérico	Aumentados
iPTH	Aumentados
Fosfato	Reducido o bajo dentro de lo normal
Marcadores de recambio óseo	Aumentados
1,25-dihidroxitamina D ₃	Normal o aumentado
Aclaramiento del calcio/creatinina	> 0,02
Calcio en orina de 24 horas	Normal o aumentado

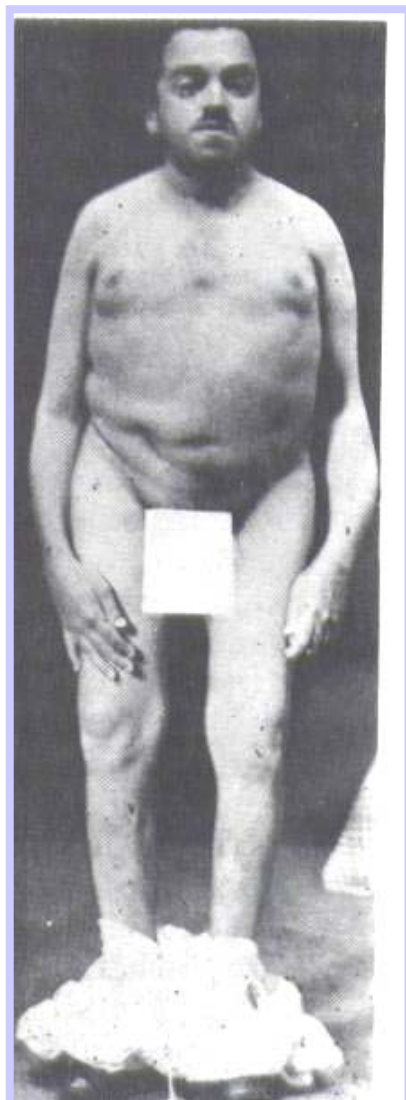
iPTH = hormona paratiroidea intacta

Lal G et al. *Trends Endocrinol Metab* 2003;14:417 42

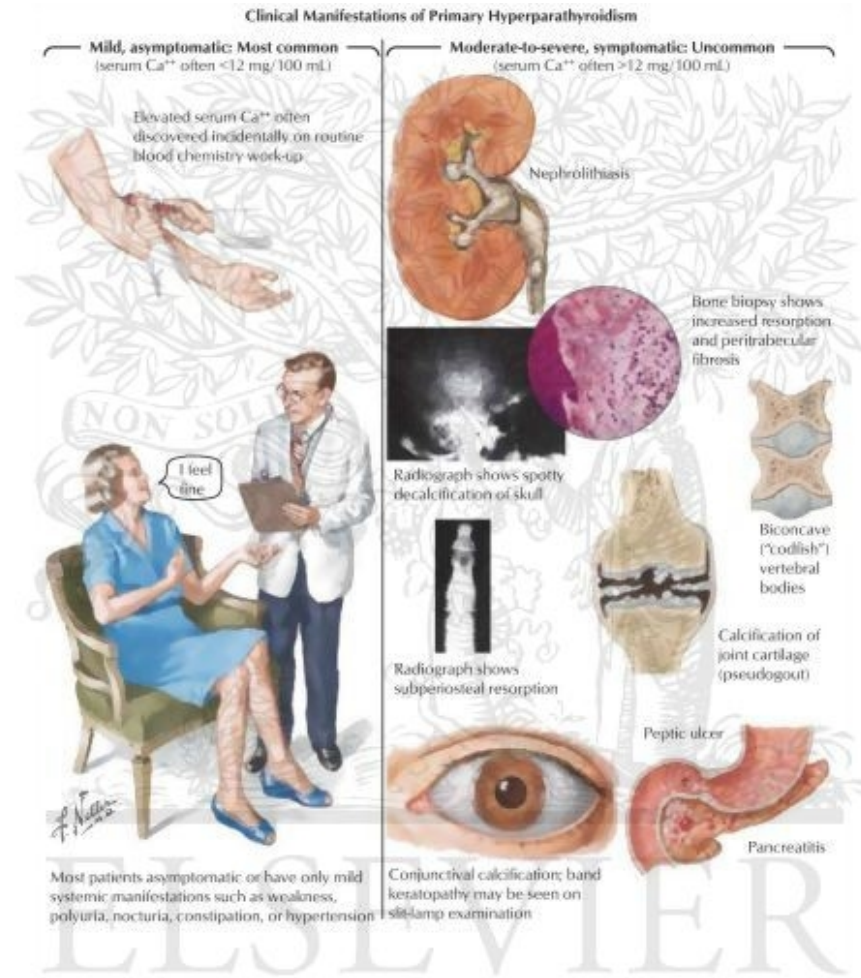
Lendel I et al. *Otolaryngol Clin North Am* 2004;37:737 749

HP sintomático clásico

HP subclínico, leve o asintomático



Captain Martell



Hiperparatiroidismo asintomático: definición

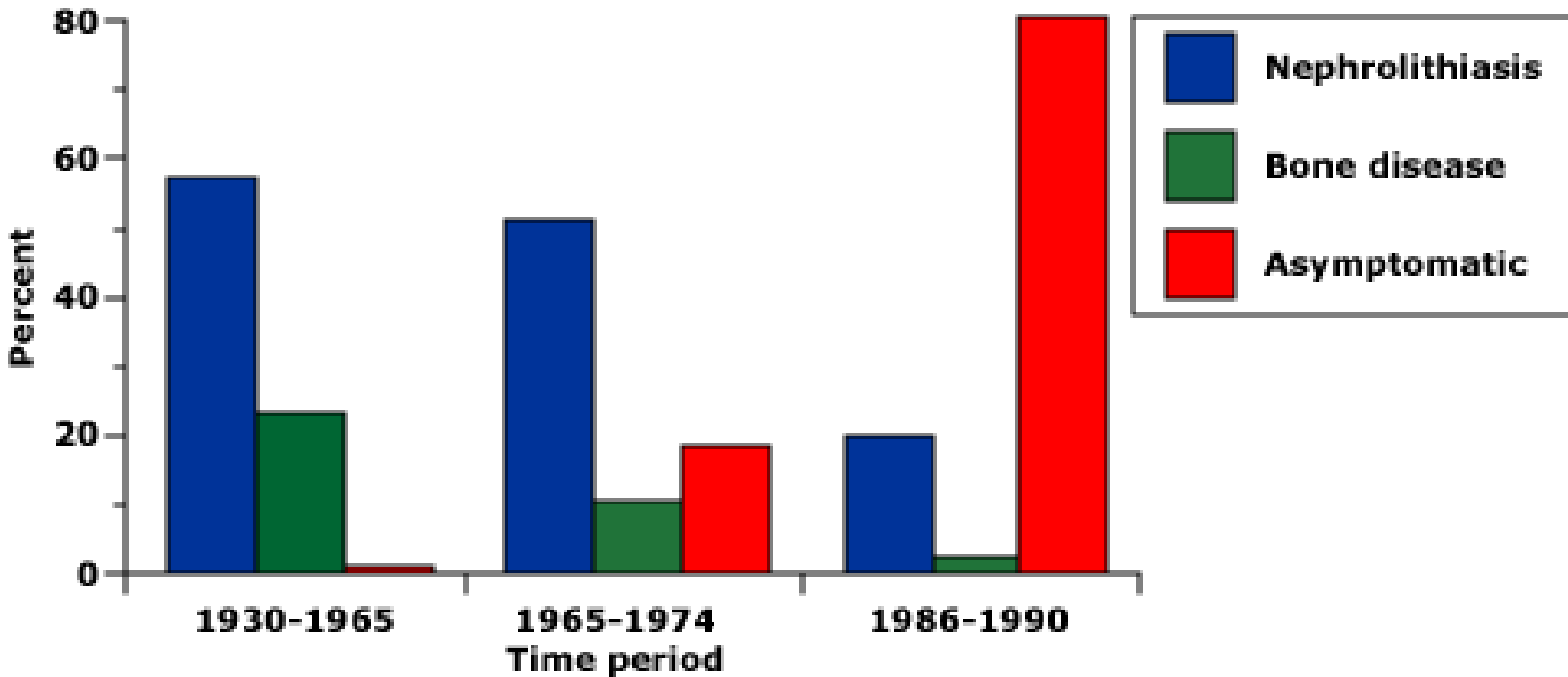
Un desorden identificado como HPTP que carece de síntomas específicos de la enfermedad o manifestaciones tradicionalmente asociadas con la hipercalcemia o el exceso de PTH



 COLUMBIA UNIVERSITY
IN THE CITY OF NEW YORK
Department of Medicine
EDUCATION • PATIENT CARE • RESEARCH

faculty

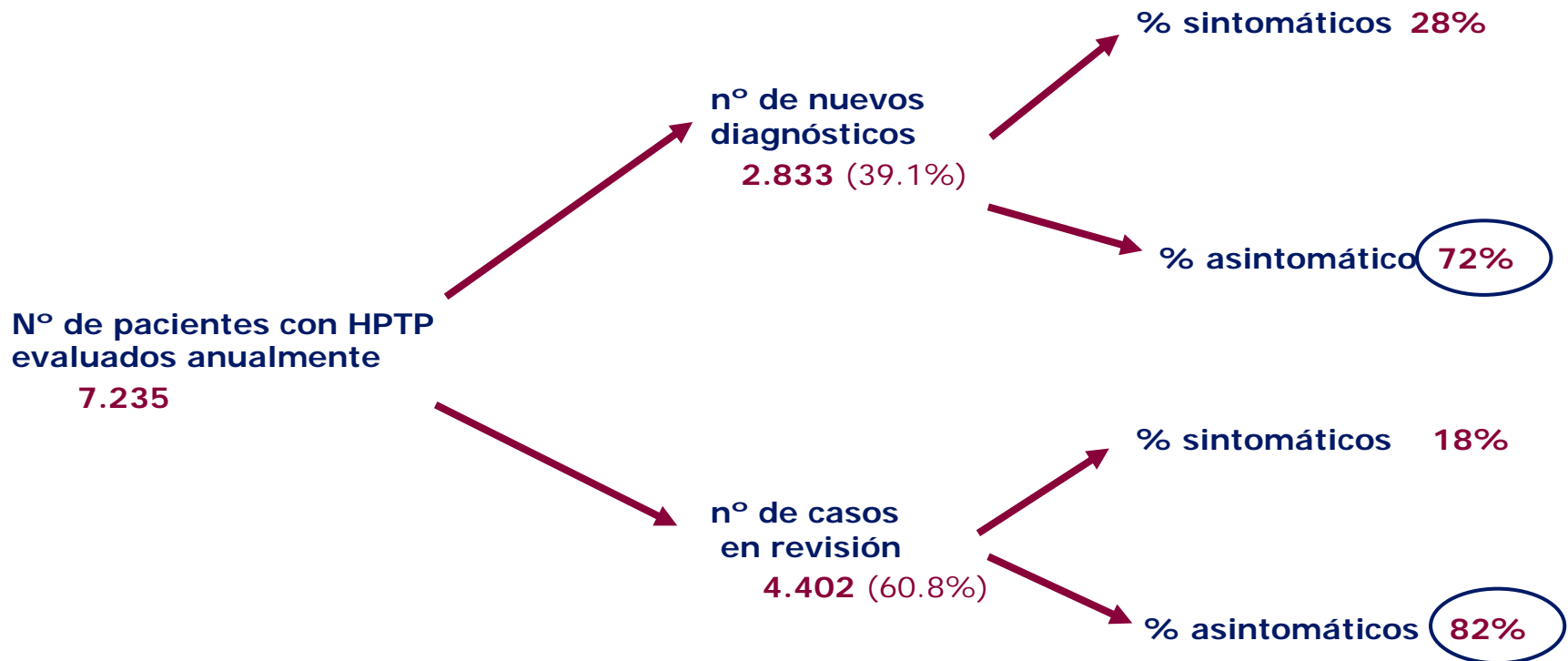
Cambios en el perfil clínico del hiperparatiroidismo primario



Heath et al. NEJM, 1980

Silverberg et al. Am J Med, 1990

Datos epidemiológicos HPTP en España



Manejo del hiperparatiroidismo primario

- La paratiroidectomía es el único tratamiento definitivo para el HPTP
- Todos los pacientes con HPTP sintomáticos deberían ser intervenidos salvo contraindicación médica o deseo del paciente
- La paratiroidectomía tiene una óptima relación coste-efectividad

Bilezikian JP et al. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002;87:5353 5361

Perrier ND *Surgery* 2005;137:127 131

<http://www.endocrineweb.com/hyperpara.html>

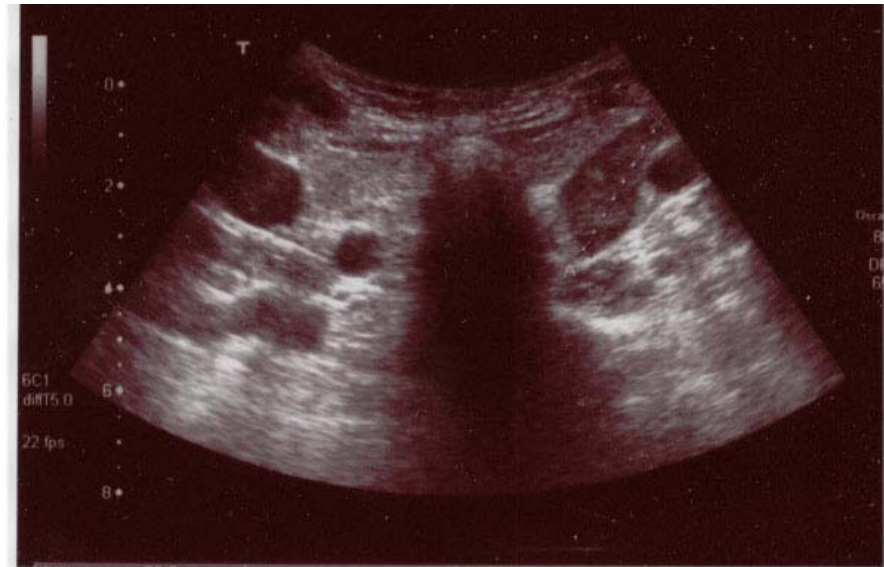
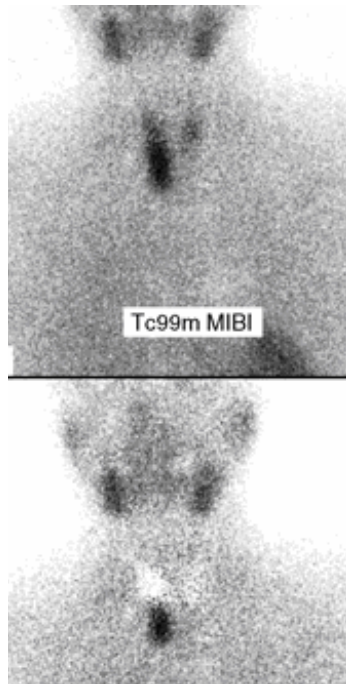
<http://www.endocrine.niddk.nih.gov/pubs/hyper/hyper.htm>

<http://www.bcm.edu/oto/grand/12094.html>

Técnicas de localización en el HPTP

- No se deben utilizar para establecer el diagnóstico
- Especialmente útiles en pacientes con cirugía cervical previa
- Uso generalizado para optimizar la cirugía
- Técnicas de elección
 - Gammagrafía sestamibi
 - Ecografía
- Otras técnicas
 - TC
 - RMN
 - PET
 - Arteriografía y muestreo venoso selectivo

Técnicas de localización en el HPTP



Procedimientos quirúrgicos en el HPTP

- La cirugía convencional con exploración cervical bilateral es segura y efectiva
- Tendencia a la generalización de la paratiroidectomía mínimamente invasiva (PMI)
 - Localización previa
 - Abordaje unilateral (incisión 2.5-5 cm)
 - Determinación intraoperatoria de PTH (reducción del 50%)
- Otras técnicas
 - Cirugía radioguiada (administración previa de MIBI y sonda gamma)
 - Cirugía con cámara endoscópica
- Existen pocos estudios que comparen la cirugía convencional con la PMI

Controversia

¿Cómo debemos manejar el hiperparatiroidismo primario subclínico o asintomático?

Guidelines for the Management of Asymptomatic Primary Hyperparathyroidism: Summary Statement from the Third International Workshop

John P. Bilezikian, Aliya A. Khan, and John T. Potts, Jr. on behalf of the Third International Workshop on the Management of Asymptomatic Primary Hyperthyroidism*

The Endocrine Society, The American Association of Clinical Endocrinologists, the American Society for Bone and Mineral Research, the Canadian Society of Endocrinology and Metabolism, Canadian Endocrine Update, the European Calcified Tissue Society, the Italian Foundation for Bone and Mineral Research, the International Bone and Mineral Society, the International Association of Endocrine Surgeons, the American Association of Endocrine Surgeons, and McMaster University

Orlando, Florida, Mayo 2008

JCEM, Feb 2009

Guidelines for the Management of Asymptomatic Primary Hyperparathyroidism: Summary Statement from the Third International Workshop

TABLE 1. Comparison of new and old guidelines for parathyroid surgery in asymptomatic PHPT^a

Measurement	1990	2002	2008
Serum calcium (>upper limit of normal)	1–1.6 mg/dl (0.25–0.4 mmol/liter)	1.0 mg/dl (0.25 mmol/liter)	1.0 mg/dl (0.25 mmol/liter)
24-h urine for calcium	>400 mg/d (>10 mmol/d)	>400 mg/d (>10 mmol/d)	Not indicated ^b
Creatinine clearance (calculated)	Reduced by 30%	Reduced by 30%	Reduced to <60 ml/min
BMD	Z-score <–2.0 in forearm	T-score <–2.5 at any site ^c	T-score <–2.5 at any site ^c and/or previous fracture fragility ^d
Age (yr)	<50	<50	<50

J Clin Endocrinol Metab, February 2009, 94(2): 335–339

Guidelines for the Management of Asymptomatic Primary Hyperparathyroidism: Summary Statement from the Third International Workshop

TABLE 2. Comparison of new and old management guidelines for patients with asymptomatic primary hyperparathyroidism who do not undergo parathyroid surgery

Measurement	1990	2002	2008
Serum calcium	Biannually	Biannually	Annually
24-h urinary calcium	Annually	Not recommended	Not recommended
Creatinine clearance (24-h urine collections)	Annually	Not recommended	Not recommended
Serum creatinine	Annually	Annually	Annually
Bone density	Annually (forearm)	Annually (3 sites)	Every 1–2 yr (3 sites) ^a
Abdominal x-ray (\pm ultrasound)	Annually	Not recommended	Not recommended

Pregunta clave

¿Cuál es la historia natural del HPTP y como puede ese conocimiento ayudar a determinar cuando es apropiada la cirugía?

D.S RAO, R. J. WILSON, M. KLEEREKOPER, and A. M. PARFITT

Lack of Biochemical Progression or Continuation of Accelerated Bone Loss in Mild Asymptomatic Primary Hyperparathyroidism: Evidence for Biphasic Disease Course

- 80 pacientes con HPTP asintomático seguidos 3.8 años (1-11)
- No cambios en PTH, perfil bioquímico ni densidad ósea
- No aumento global de la tasa de mortalidad

Conclusion: Posible curso bifásico de la enfermedad, un período corto de progresión de la enfermedad y luego un largo período de estabilidad. La decisión de no realizar intervención quirúrgica en estos pacientes está justificada.

D.S RAO, R. J. WILSON, M. KLEEREKOPER, and A. M. PARFITT

Lack of Biochemical Progression or Continuation of Accelerated Bone Loss in Mild Asymptomatic Primary Hyperparathyroidism: Evidence for Biphasic Disease Course

- 80 pacientes con HPTP asintomático seguidos 3.8 años (1-11)
- No cambios en PTH, perfil bioquímico ni densidad ósea
- No aumento global de la tasa de mortalidad

Conclusion: Posible curso bifásico de la enfermedad, un período corto de progresión de la enfermedad y luego un largo período de estabilidad. La decisión de no realizar intervención quirúrgica en estos pacientes está justificada.

Nuevos datos sobre la historia natural del HPTP

Henry Ford PHPT Study
Scandinavian PHPT Study
University of Pisa PHPT Study



ECAs

Columbia University PHPT
Project



Estudio observacional

Randomized Controlled Clinical Trial of Surgery *Versus* No Surgery in Patients with Mild Asymptomatic Primary Hyperparathyroidism

D. SUDHAKER RAO, EVELYN R. PHILLIPS, GEORGE W. DIVINE, AND GARY B. TALPOS

- 53 pacientes randomizados a PTx (25) vs. Observación (28) seguidos durante 2 años
- Resultados grupo PTx
 - Ganancia en DMO lumbar, femoral y radio
 - Normalización índices bioquímicos
 - Modesta mejoría en escalas de calidad de vida
- Resultado grupo observación
 - Disminución DMO femoral
 - Sin cambios en índices bioquímicos

Medical Observation, Compared with Parathyroidectomy, for Asymptomatic Primary Hyperparathyroidism: A Prospective, Randomized Trial

Jens Bollerslev, Svante Jansson, Charlotte L. Mollerup, Joergen Nordenstrom, Eva Lundgren, Ove Tørring, Jan-Erik Varhaug, Marek Baranowski, Sylvi Aanderud, Celina Franco, Bo Freyschuss, Gunhild A. Isaksen, Thor Ueland, and Thord Rosen, on behalf on the SIPH Study Group*

- 191 pacientes randomizados a PTx (95) vs. Observación (96) seguidos durante 2 años
- Normalización de Calcemia, PTH y aumento de DMO lumbar en grupo con PTx
- DMO estable en el grupo de observación
- No diferencias en función renal o TA entre grupos
- No diferencias en escalas de calidad de vida entre grupos

Surgery or Surveillance for Mild Asymptomatic Primary Hyperparathyroidism: A Prospective, Randomized Clinical Trial

Elena Ambrogini,* Filomena Cetani,* Luisella Cianferotti,* Edda Vignali, Chiara Banti, Giuseppe Viccica, Annalisa Oppo, Paolo Miccoli, Piero Berti, John P. Bilezikian, Aldo Pinchera, and Claudio Marcocci

- 50 pacientes randomizados a PTx (24) vs. Observación (26) seguidos durante 1 año
- Ganancia significativa de DMO lumbar y cadera en el grupo con PTx vs. observación
- Mejoría significativa en escalas de calidad de vida en el grupo con PTx vs. observación

The Natural History of Primary Hyperparathyroidism with or without Parathyroid Surgery after 15 Years

Mishaela R. Rubin, John P. Bilezikian, Donald J. McMahon, Thomas Jacobs, Elizabeth Shane, Ethel Siris, Julia Udesky, and Shonni J. Silverberg



J Clin Endocrinol Metab
93: 3462–3470, 2008

The Natural History of Primary Hyperparathyroidism with or without Parathyroid Surgery after 15 Years

Mishaela R. Rubin, John P. Bilezikian, Donald J. McMahon, Thomas Jacobs, Elizabeth Shane, Ethel Siris, Julia Udesky, and Shonni J. Silverberg

TABLE 1. Baseline characteristics of patients with primary hyperparathyroidism

Characteristic	No surgery (n = 57)	Surgery (n = 59)	Normal range	P value
Age (yr)	57 ± 2	55 ± 2		NS
Sex (n)				NS
Postmenopausal	32	34		
Premenopausal	13	12		
men	12	13		
Kidney stones (n)	8	9		NS
Serum calcium (mg/dl)	10.5 ± 0.1	10.8 ± 0.1	8.4–10.2	0.01
Serum PTH (pg/ml)	116 ± 7	144 ± 13	10–65	0.05
Urinary calcium (mg/g creatinine)	236 ± 17	262 ± 17	<300	NS
Serum total alkaline phosphatase (U/liter)	98 ± 6	98 ± 6	<100	NS
Serum 25-hydroxyvitamin D (ng/ml)	21 ± 1	21 ± 1	9–52	NS
Serum 1,25-dihydroxyvitamin D (pg/ml)	57 ± 2	58 ± 3	15–60	NS
BMD Z score lumbar spine	−0.03 ± 0.2	−0.80 ± 0.2		0.02
BMD Z score femoral neck	−0.63 ± 0.1	−1.22 ± 0.1		0.002
BMD Z score distal one third radius	−0.98 ± 0.2	−1.30 ± 0.2		NS

The Natural History of Primary Hyperparathyroidism with or without Parathyroid Surgery after 15 Years

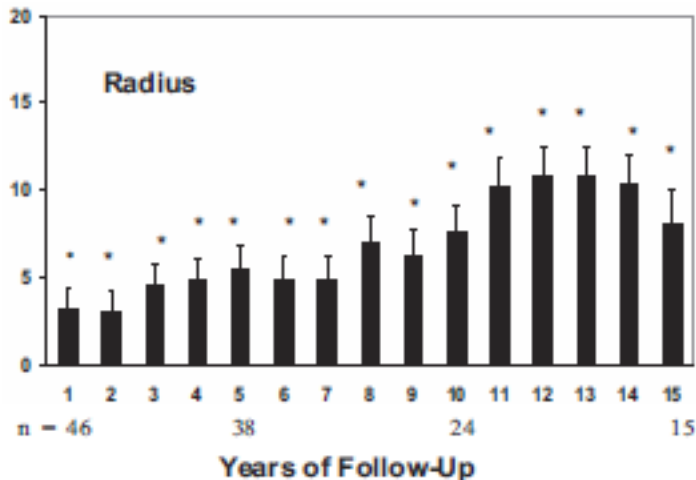
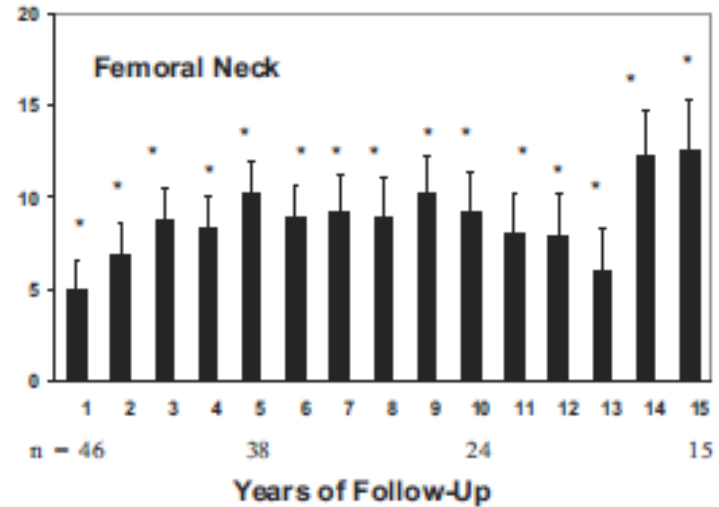
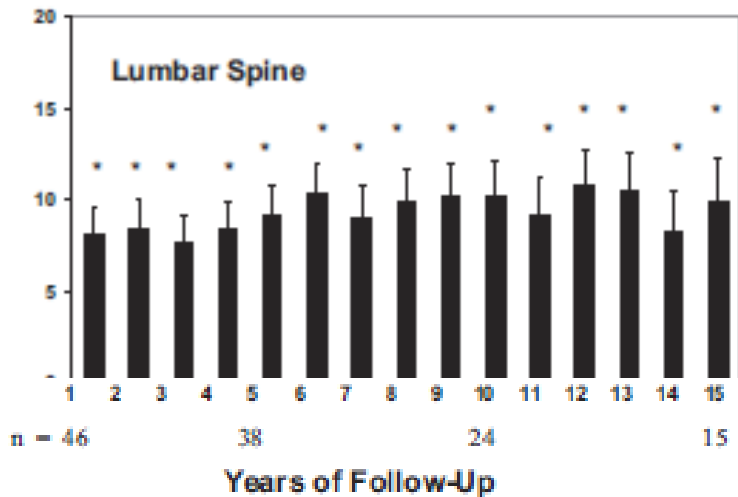
Mishaela R. Rubin, John P. Bilezikian, Donald J. McMahon, Thomas Jacobs, Elizabeth Shane, Ethel Siris, Julia Udesky, and Shonni J. Silverberg

TABLE 2. Biochemical changes in asymptomatic patients followed up without parathyroidectomy (n = 49)

Variable	Baseline (n = 49)	Yr 5 (n = 25)	Yr 10 (n = 11)	Yr 13 (n = 9)	Yr 15 (n = 6)
Serum calcium (mg/dl)	10.5 ± 0.1	10.7 ± 0.1	10.8 ± 0.2	11.0 ± 0.2 ^a	11.1 ± 0.2 ^a
PTH (pg/ml)	122 ± 10	119 ± 12	123 ± 14	124 ± 16	121 ± 18
Serum creatinine (mg/dl)	1.0 ± 0.1	1.0 ± 0.1	1.0 ± 0.1	1.0 ± 0.2	0.8 ± 0.1
Urinary calcium (mg/dl)	238 ± 19	215 ± 23	185 ± 32	247 ± 36	202 ± 36
Serum 25-(OH) vitamin D (ng/ml)	21 ± 1	22 ± 2	22 ± 3	21 ± 3	19 ± 4
Serum 1,25-(OH) ₂ vitamin D (pg/ml)	56 ± 2	58 ± 3	54 ± 5	40 ± 5 ^a	48 ± 7

The Natural History of Primary Hyperparathyroidism with or without Parathyroid Surgery after 15 Years

Mishaela R. Rubin, John P. Bilezikian, Donald J. McMahon, Thomas Jacobs, Elizabeth Shane, Ethel Siris, Julia Udesky, and Shonni J. Silverberg

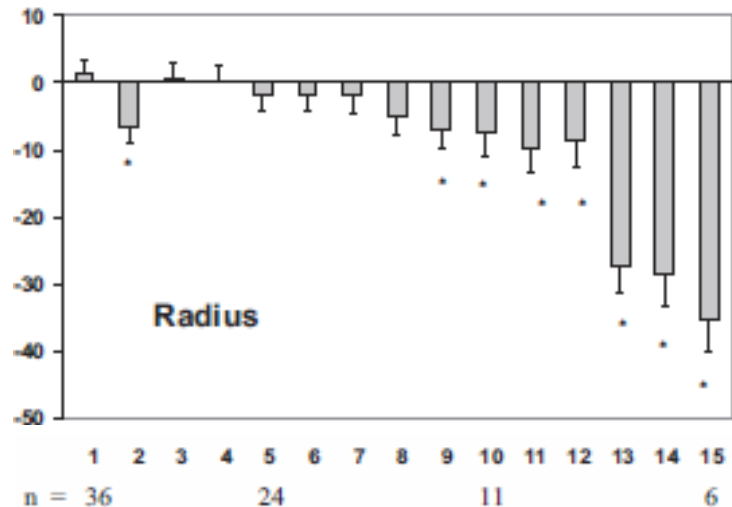
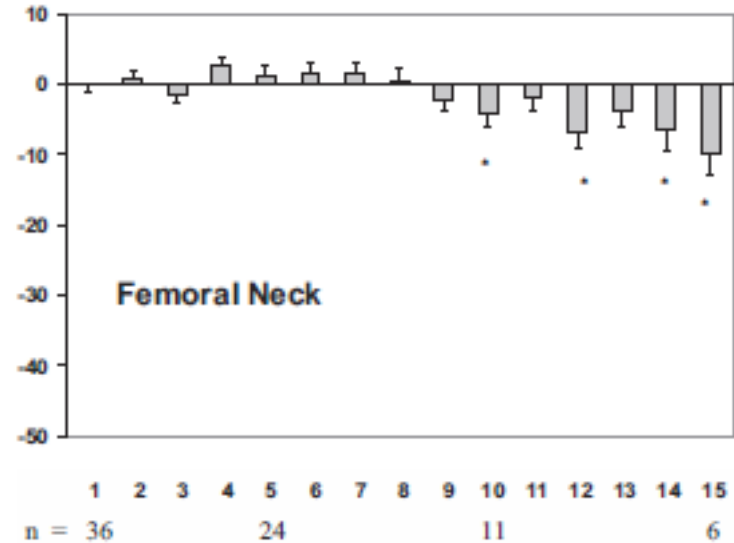
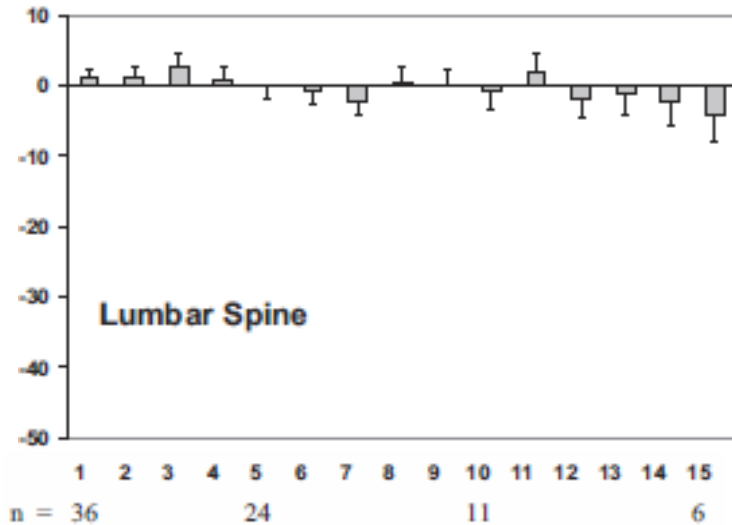


Cambios en densidad ósea en Grupo con paratiroidectomía

J Clin Endocrinol Metab 93: 3462–3470, 2008

The Natural History of Primary Hyperparathyroidism with or without Parathyroid Surgery after 15 Years

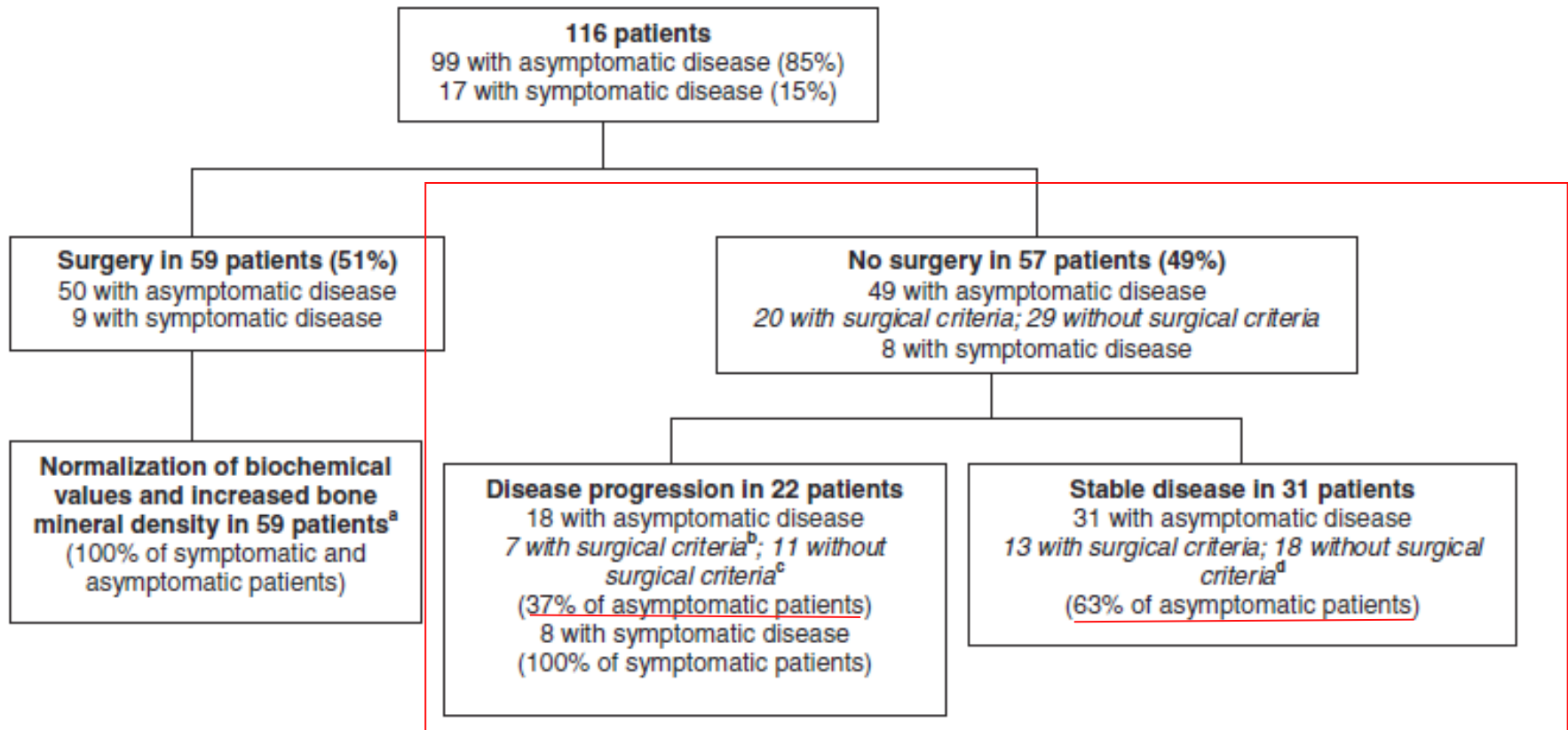
Mishaela R. Rubin, John P. Bilezikian, Donald J. McMahon, Thomas Jacobs, Elizabeth Shane, Ethel Siris, Julia Udesky, and Shonni J. Silverberg



Cambios en densidad ósea en Grupo sin paratiroidectomía

The Natural History of Primary Hyperparathyroidism with or without Parathyroid Surgery after 15 Years

Mishaela R. Rubin, John P. Bilezikian, Donald J. McMahon, Thomas Jacobs, Elizabeth Shane, Ethel Siris, Julia Udesky, and Shonni J. Silverberg



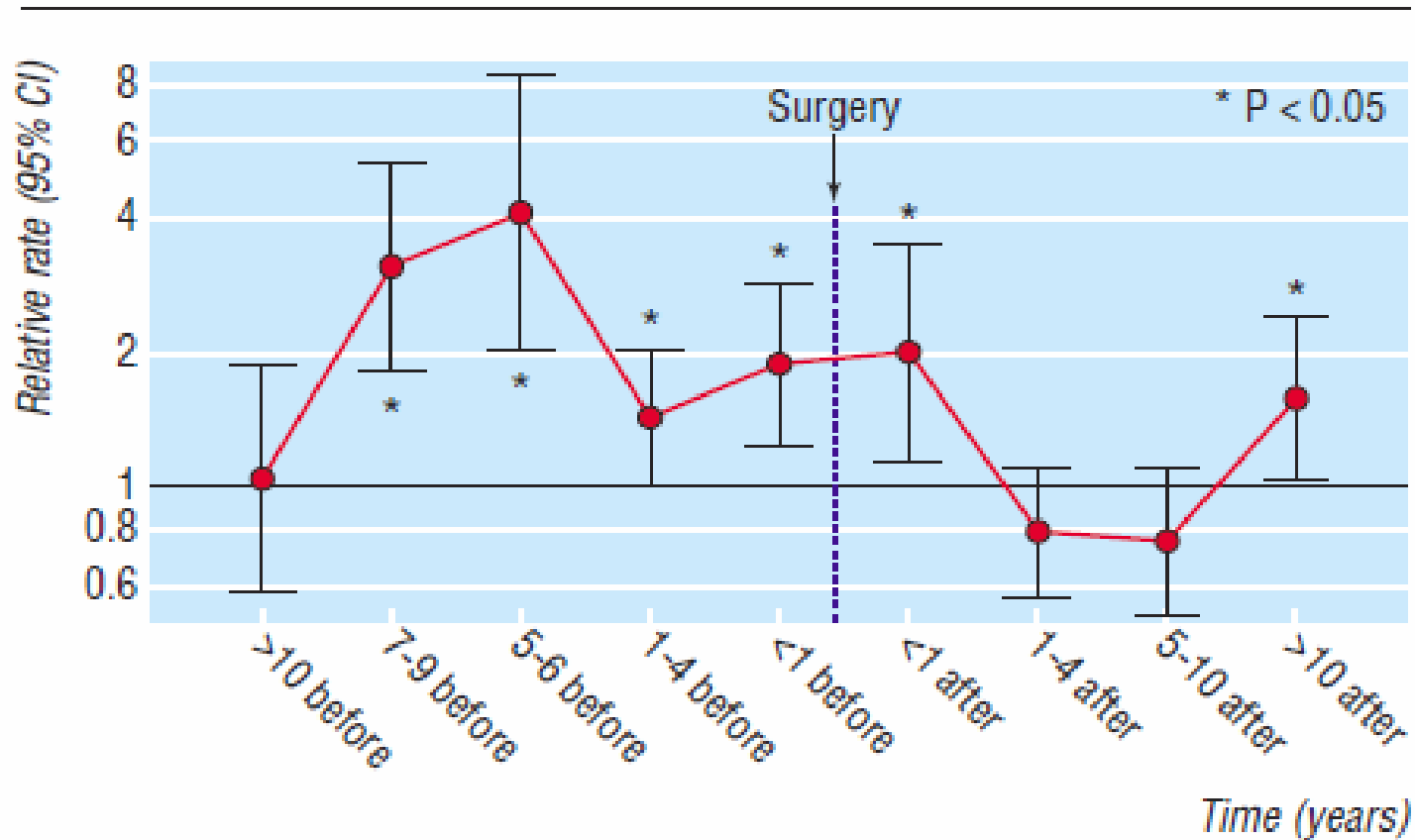
Otra cuestión clave

¿Está aumentado el riesgo de fractura en el hiperparatiroidismo primario?

¿Modifica la paratiroidectomía el riesgo de fractura?

Cohort study of risk of fracture before and after surgery for primary hyperparathyroidism

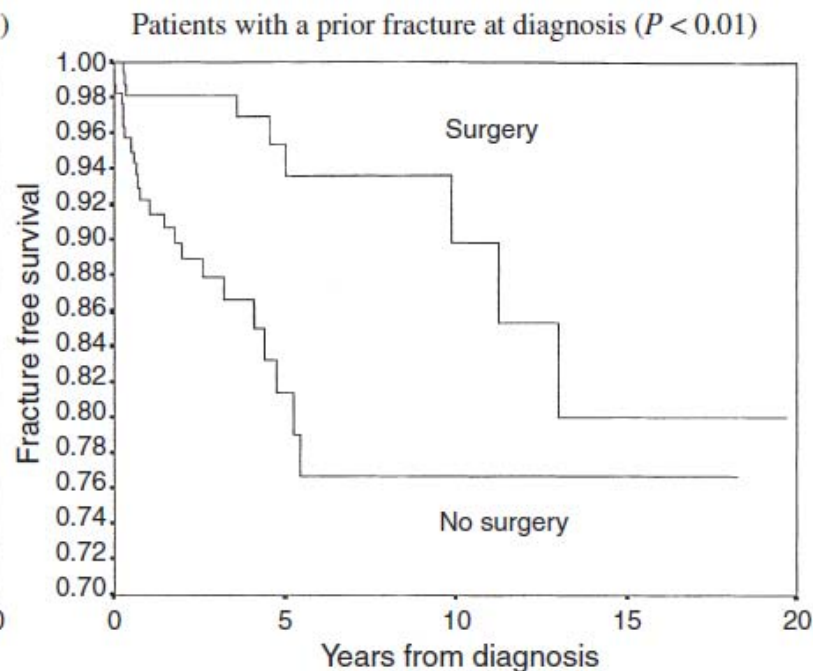
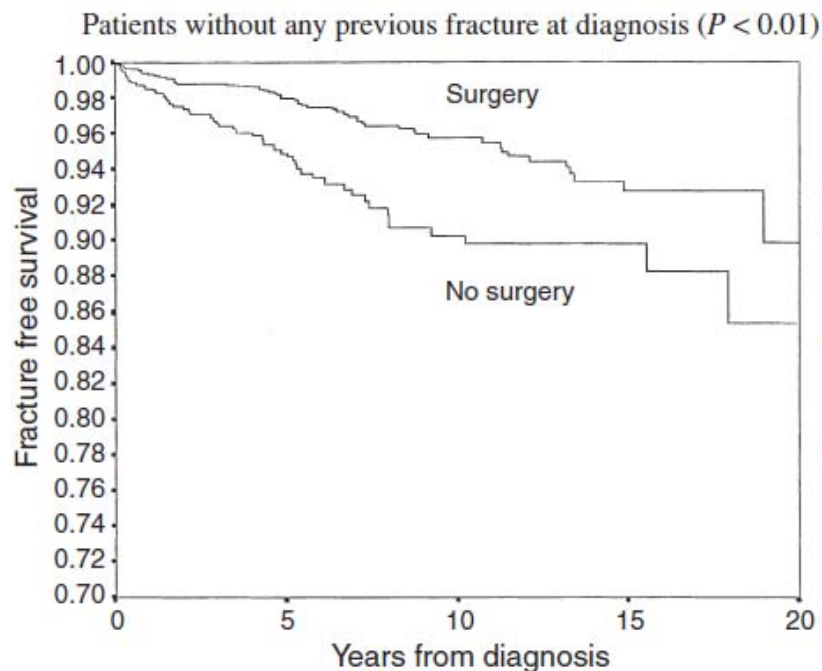
Peter Vestergaard, Charlotte L Mollerup, Vibe Gedsø Frøkjær, Peer Christiansen, Mogens Blichert-Toft, Leif Mosekilde



674 pacientes consecutivos con HPTP
intervenidos vs. 2021 controles

Parathyroid surgery is associated with a decreased risk of hip and upper arm fractures in primary hyperparathyroidism: a controlled cohort study

P. VESTERGAARD & L. MOSEKILDE



3213 pacientes con HPTP (60% intervenidos vs 40% observación)

Guidelines for the Management of Asymptomatic Primary Hyperparathyroidism: Summary Statement from the Third International Workshop

John P. Bilezikian, Aliya A. Khan, and John T. Potts, Jr. on behalf of the Third International Workshop on the Management of Asymptomatic Primary Hyperthyroidism*

Conclusión: una aproximación más proactiva hacia el tratamiento quirúrgico debería ser recomendada, aunque existe un papel para el manejo conservador o el tratamiento médico.

Opciones de tratamiento médico en el HPTP

- **Tratamiento sustitutivo estrogénico¹**
 - Ganancia de masa ósea vs. placebo (2-4%)
 - No cambios significativos en calcemia o PTH
- **Raloxifeno²**
 - Disminución de los marcadores de remodelado óseo
 - Cambios mínimos y transitorios en la calcemia
- **Bifosfonatos³**
 - Ganancia de masa ósea lumbar (7-8%) y femoral (4-5%)
 - Cambios inconsistentes sobre calcemia y PTH
 - No datos sobre fracturas
- **Calcimiméticos**

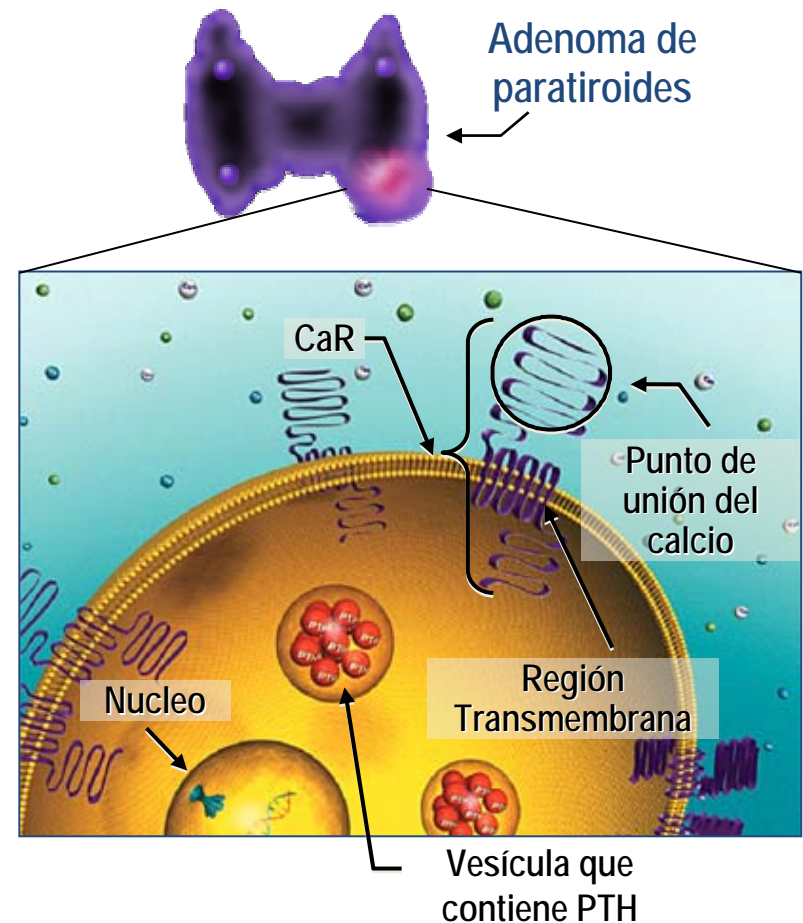
1. Orr-Walker et al. Arch Intern Med 2000; 160: 2161

2. Rubin MR, et al, JCEM 2003

3. Khan et al, JCEM 2004

El receptor del Ca (CaR) en la superficie de las células paratiroideas – un objetivo potencial para el tratamiento

- 1993: Brown y Hebert clonaron el CaR
- La proteína G está asociada al receptor, que se encuentra en la superficie de las células paratiroideas
- Sensible a cambios en los niveles de calcio sérico
- La activación del receptor disminuye la síntesis y secreción de PTH
- Diana interesante para el desarrollo de nuevos agentes terapéuticos



Brown EM et al. *Nature* 1993;366:575-80

Nemeth EF et al. *J Pharmacol Exp Ther*. 2004;308:627-635

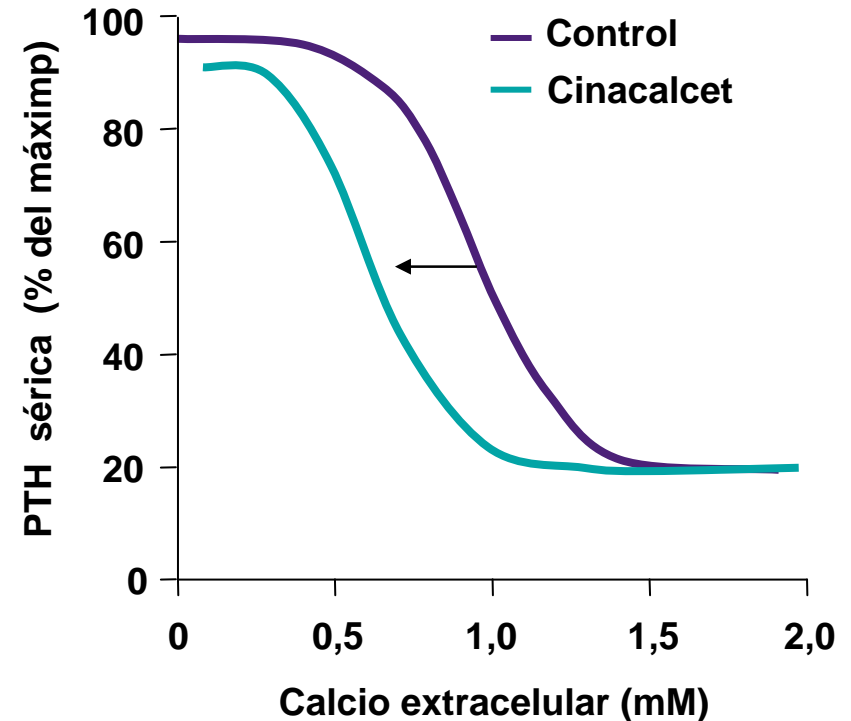
Rodriguez M et al. *Am J Physiol Renal Physiol* 2005;288:F253-F264

Chattopadhyay N et al. *Cell Signal* 2000;12:361-366

Cinacalcet actúa directamente en el CaR



Cinacalcet aumenta la sensibilidad del CaR al calcio extracelular



Cinacalcet disminuye la secreción de PTH en presencia del mismo calcio extracelular

Goodman WG, et al. *Adv Renal Replace Ther* 2002;9:200-208.

Brown EM, et al. *Nature* 1993;366:575-580.

Adaptado de Nemeth EF, et al. *J Pharmacol Exp Ther* 2004;308:627-635.

Cinacalcet: Programa Desarrollo clínico en HPTP

Programa Fase 2

Estudios Clínicos con Placebo

Estudio de búsqueda de dosis HPTP (980125)

50 a 100 mg/día
6 semanas
(N = 40)

30 a 50 mg/ BID
21 días
(N = 22)

Estudio de ajuste de
dosis a 1 año en
HPTP (990120)
30 a 50 mg/BID
(N = 78)

65 mg/BID
en HPTP(990160)
4 semanas
(N = 10)

BID: 2 veces al día, QID: 4 veces al día

Estudios clínicos abiertos

Carcinoma de paratiroides
(20000204)
30 mg/BID a 90 mg/QID
(N = 29)

Ajuste de dosis en HPTP intratable
(20000204)
30 mg/BID a 90 mg/QID
(N = 17)

Estudio de extensión, abierto a 2 y
4 años en HPTP (20000159)
30 mg/día, 30 mg/BID, o 50 mg/BID
(N = 45)

Peacock M et al. *J Bone Miner Res* 2003;18(suppl2):S17. Abstract 1060 y poster

Peacock M et al. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90:135-141

Peacock et al. Bone and Mineral Research; September 14-19, 2006; Philadelphia/USA. Abstract 1137

Silverberg SJ et al. *J Clin Endocrinol Metab* 2007;92(10):3803-3808

Marcocci C et al. Presentado en: 10th European Congress of Endocrinology; May 3-7, 2008; Berlin/Germany. Abstract y poster (P709)

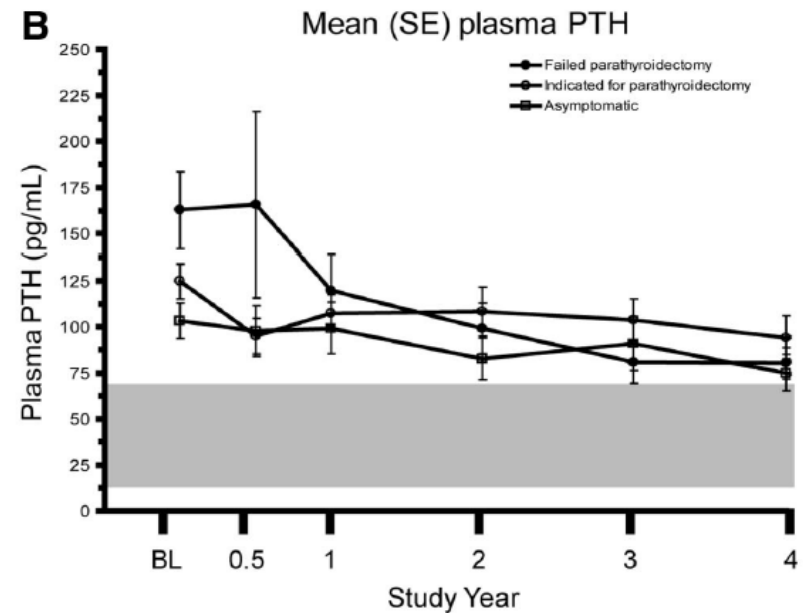
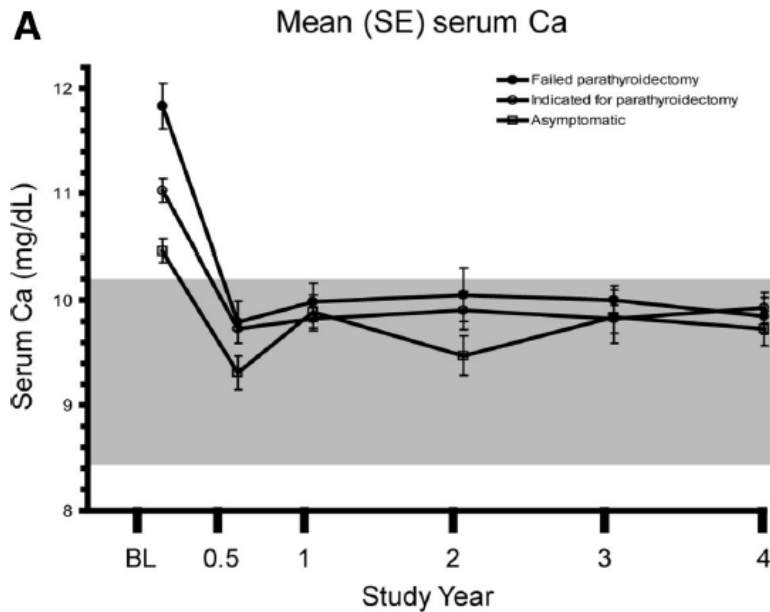
Cinacalcet HCl Reduces Hypercalcemia in Primary Hyperparathyroidism across a Wide Spectrum of Disease Severity

Munro Peacock, J. P. Bilezikian, M. A. Bolognese, Michael Borofsky, Simona Scumpia, L. R. Sterling, Sunfa Cheng, and Dolores Shoback

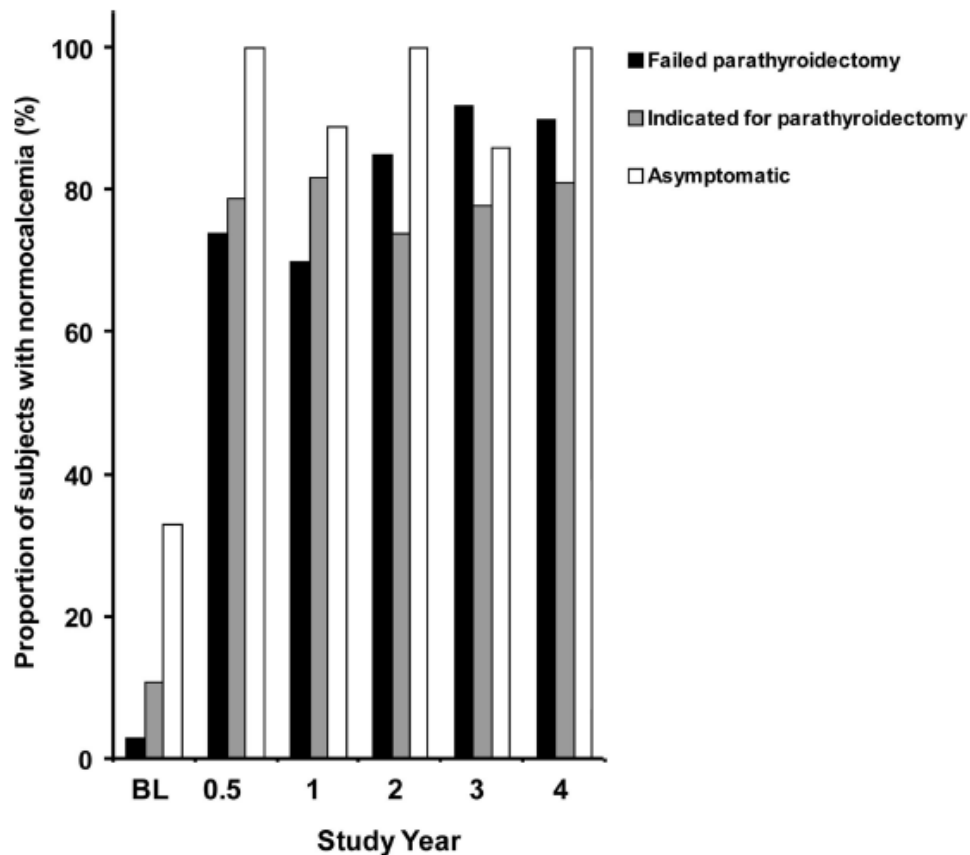
- 85 pacientes con HPTP seguidos durante 4.5 años
- Analisis de global de ensayos clínicos multicéntricos
- Grupos de estudio:
 - Fracaso a paratiroidectomia (n= 29)
 - Con criterios de paratiroidectomia (37)
 - Con HPTP asintomático (15)

Cinacalcet HCl Reduces Hypercalcemia in Primary Hyperparathyroidism across a Wide Spectrum of Disease Severity

Cambios en calcio sérico y PTH



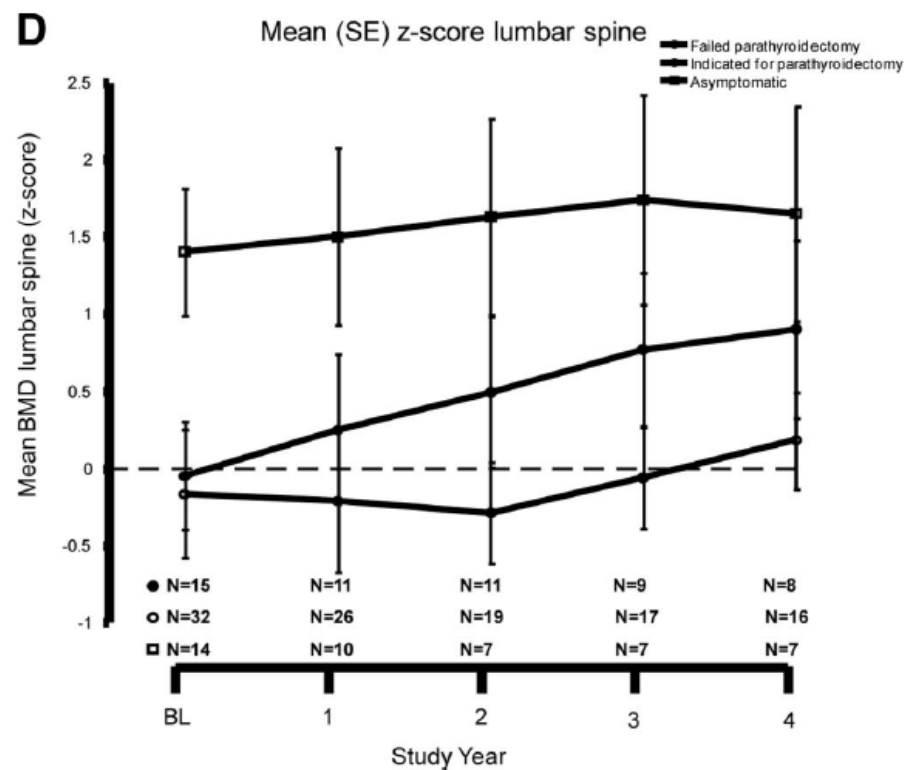
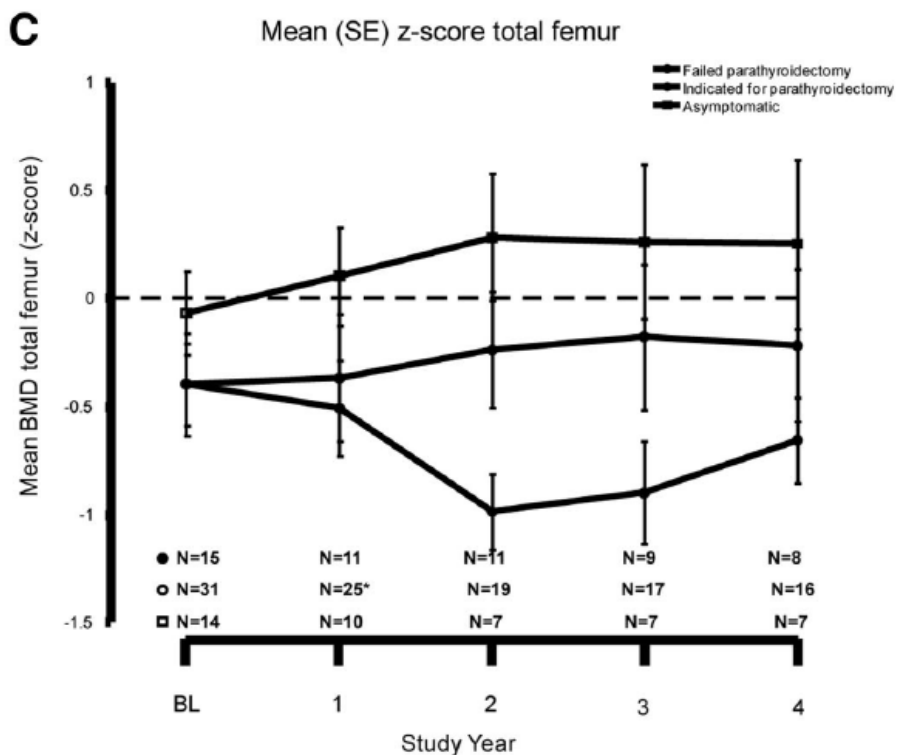
Cinacalcet HCl Reduces Hypercalcemia in Primary Hyperparathyroidism across a Wide Spectrum of Disease Severity



Proporción de pacientes que normalizan calcemia

Cinacalcet HCl Reduces Hypercalcemia in Primary Hyperparathyroidism across a Wide Spectrum of Disease Severity

Cambios en densidad ósea



CONCLUSIONES

- El HPTP es una enfermedad endocrinológica común
- Las formas subclínicas o asintomáticas son predominantes y su manejo es controvertido
- La paratiroidectomía es el único tratamiento definitivo
- Los calcimiméticos son una opción farmacológica atractiva en los pacientes no intervenidos

Muchas Gracias

