

MEDICINA ANATOMO-CLINICA

Sesión N° 476 del Centro de Estudios Médicos "Tony Facio"

Relator: Dr. Rodolfo Alvarado.

Comentarista: Dr. Fernando Vinocour

Patólogo: Dr. Rodolfo Céspedes

Resumen de la historia clínica:

S.A.M., 40 años, originaria de Tabarcia de Mora, residente en Orotina, casada, de oficios domésticos; ingresa al Hospital el 9 de abril de 1960 y muere el 19 de junio de 1960. Estancia 1 mes 10 días. Ingresó con diagnóstico de: Fractura de fémur derecho y posible fractura de antebrazo izquierdo con una nota de la Puerta que dice: Cayó de un pretil y notó deformación dolorosa en muslo derecho e imposibilidad de movimientos en antebrazo izquierdo debido al dolor.

El examen físico de Puerta dice: Apariencia y nutrición pobre. P.80. respiraciones 20 P.A. 100/70. Edentada. Extrasístoles. Deformación de muslo derecho y el resto negativo. No hay ninguna historia clínica, 1—V—60: Paciente con cuadro altamente sugestivo de hiperparatiroidismo con Von Recklinhausen por: hipercalcemia, hipofosfatemia, hiperfosfatemia, osteitis quística, descalcificación generalizada y fracturas espontáneas.

Se hará historia clínica completa y se complementará estudio radiológico con Rx de manos. Se solicita al ortopedista informar cuando se puede hacer el traslado de esta paciente para su tratamiento quirúrgico. El 17—V—60 se hicieron dos punciones medulares; la penetración al hueso fue muy fácil con sensación de entrar en una zona esponjosa. La primera muestra salió muy diluida; en la segunda, existe material medular, cuyo estudio no reveló presencia de células plasmáticas de mieloma.

EXAMENES DE LABORATORIO Y GABINETE

El 6—V—60: calcemia 14,2 mgrs%, fósforo 2,7 mgrs %, electrocardiograma normal, orina densidad 1014, con poca albúmina y leucocitos, escasos cilindros hialinos y granulados. Una radiografía de manos indujo a tomar todo el es-

queleto y luego, hizo pensar en posibles metastasis múltiples o mieloma. En el fémur, el radiólogo informó: fractura patológica de la diáfisis y solicitó estudio de columna, cráneo y tórax, planteando siempre la duda de metastasis o mieloma. El 16 de abril de 1960: hemoglobina 7,5 gs., leucocitos 18.700, con 19 eosinófilos, 2 en banda, 66 segmentados y 13 linfocitos. Hay ligera anisocitosis y policromatofilia; marcada hipocromia. Heces negativo. Proteína de Bence Jones, negativa. Proteinemia: albúmina 2,5; globulina 2; relación A/G 1,2; fosfatasa alcalina 16,7 U.B.; calcemia 15,2 mgs %; fósforo 2,7 mgrs %. Creatinina total en 24 horas: 548 mgrs, con orina total de 980 cc. Glicemia 135 mgs %, nitrógeno ureico 26,2 mgs %; creatinina 1,5 mgs %. Reabsorción tubular de fósforo 63,6 %.

COMENTARIO:

Estamos ante el caso de una paciente que ingresa por una fractura de fémur. Mujer de 40 años en pésimas condiciones generales. Se le practica reducción de su fractura con un clavo de Hanse Street y el ortopedista relata que el hueso era friable con una gran cavidad medular y que se despedazaba al tomarlo con las pinzas. La placa muestra una fractura patológica y una descalcificación generalizada muy acentuada. Se investiga con exámenes de Laboratorio y de gabinete, con placas de todo el esqueleto con los resultados que hemos leído. Por un mal entendido la paciente se quedó sin que se le hiciera una historia clínica completa. De una exploración practicada por la enfermera, podemos agregar los siguientes datos: Paciente sin apetito, gran dolor en todas las extremidades. Noté un nódulo indoloro en el maxilar inferior sobre la encía. Además una especie de tumor sobre los labios mayores de la vulva. Paciente anoréxica, asténica, con marcado insomnio y con sintomatología digestiva acentuada. Por laboratorio y radiografías, por los pocos síntomas generales de disuria, poliuria, astenia, anorexia, dolor en los huesos y por un dato que dio su hija, de que la señora tenía más de 5 años de estar enferma, hacemos un diagnóstico de hiperparatiroidismo.

Hipercalcemia, reflejo de la actividad osteoblástica, que en esta paciente ascendía a 15.2 y 14.2 mgs %, que corregida por la hipoproteinemia concomitante corresponden a cifras de 16.2 y 15.2 respectivamente y la hipofosfatemia 2.7 y 2.6 son datos muy importantes. Para la mayoría de los autores la hipercalcemia es el dato bioquímico más constante y en el que más se puede contar al hacer un diagnóstico de hiperparatiroidismo; sin embargo para otros tiene más importancia la hipofosfatemia que es marcada aún en aquellos casos en que la hipercalcemia es imperceptible. Las cifras claves son arriba de 10 mgs % para el Ca. y abajo de 3 mgs % para el P.

Hiperfosfatemia. La fosfatasa alcalina se dosifica en Unidades Bodansky, la cifra normal es de 2.6 (1.5 a 4 U.B) y en unidades King Armstrong, 7.8 (de 4 a 10 U.K.A.). El adjetivo alcalina se deriva de que su máxima actividad se realiza a un pH de 9 a 9.5. No es un índice de grado del hiperparatiroidismo, sino grado de actividad osteoblástica y que sólo se encuentra cuando existe lesión ósea generalizada. En presencia de lesión ósea generalizada con fosfatasa alcalina normal, el diagnóstico de hiperparatiroidismo es problemático. Esta paciente tiene

16.7 U.B., aunque con lesión ósea tan marcada, esperaríamos 25 a 30 unidades, algunas veces se encuentran cifras más bajas, con igual compromiso óseo. En los individuos normales, la reabsorción tubular de fósforo está en la vecindad de 90%, mientras que en los pacientes hiperparatiroides, este valor está cerca de 60%. En este caso tenemos un resultado para este examen de 63%, que es altamente sugestivo. Hay además un riñón que concentra mal, por el dato de densidad, que es la primera manifestación del hiperparatiroidismo sobre el riñón, antes de encontrar ninguna otra evidencia de insuficiencia. De las radiografías en conjunto, hablamos de osteoporosis generalizada, cráneo con la imagen típica de vidrio despolido (F. 1), de áreas quísticas múltiples como la que aparece en el quinto metacarpiano de la mano derecha (f. 3), en otros huesos (F. 2—3—4.) y de nefrocalcinosis bilateral y tumores de células gigantes.

Según Snapper, el hiperparatiroidismo es más frecuente en las mujeres (3:1), en pacientes de mediana edad, con la mayor incidencia reportada, de los 30 a los 50 años.

El diagnóstico diferencial tenemos que hacerlo con osteoporosis, raquitismo u osteomalacia, mieloma múltiple y la displasia fibrosa poliostótica; esto, según la mayoría de los autores. Selye, da una lista más extensa, que incluye además, osteogénesis imperfecta, Paget, osteitis fibrosa localizada, metástasis malignas, linfoma, hemangioma metastásico, Gaucher, xantomatosis, envenenamiento por rayos X, osteitis renal fibrosa y otros padecimientos que dan hipercalcemia, como hipervitaminosis D., Sarcoide de Boeck, Síndrome de Brunette e hiperventilación.

En la Osteoporosis encontramos Ca y Fósforo normales (hipercalcemia en niños) fosfatasa alcalina normal o baja, Rx de cráneo normal. En la Osteomalacia no hay hipercalcemia; fósforo elevado lo mismo que la fosfatasa. La radiografías son semejantes y a veces encontramos ausencia de la lámina dura de los dientes, hallazgo típico de hiperparatiroidismo. El mieloma múltiple es la entidad que más hallazgo semejante tiene. Hipercalcemia, hipercalciuria, hiperfosfatemia y litiasis renal. El fósforo es normal pero también puede estar bajo. Las lesiones óseas son un tanto diferentes a las que apreciamos en las placas de este caso y encontramos áreas óseas normales. Además en este caso no se encontró proteinuria de Bence Jones y el Dr. Elizondo nos dice que la médula ósea no es sugerente de mieloma Múltiple.

La Displasia Fibrosa poliostótica presenta casi siempre lesiones unilaterales, con áreas pigmentadas en la piel del mismo lado, además cursa con cifras bajas de calcio sérico.

Por ser un padecimiento de varios años de duración, no creemos que se trate de metástasis malignas de un tumor en alguna otra parte del organismo; las lesiones son distintas, hay algunas áreas sanas y no hay razón para encontrar una descalcificación tan generalizada.

La causa más corriente de hiperparatiroidismo es un adenoma único (82.1%) en las paratiroides inferiores (4 a 1). Se han reportado casos de cinco adenomas en un mismo paciente. Ross en una serie de 140 casos nos reporta la siguiente incidencia: Adenoma único 115: 82.1%. Adenoma múltiple: 6: 4.3%.

Hiperplasia primaria 12: 8.5%. Tumores múltiples de varias glándulas 5: 3.6%
Carcinoma 2: 1.5%.

Existen varios casos de concomitancia de tumor de hipófisis, tumor de islotes de Langerhans y tumor paratiroideo. En 1923, Erdheim reportó un caso de Acromegalia, adenoma eosinofílico de la hipófisis asociado con hiperplasia de las 4 paratiroides. Hasta 1952 en la C. Mayo había 8 casos con diferentes combinaciones, dos por lo menos, de los tumores citados.

Esta paciente puede o no haber tenido un adenoma paratiroideo, pero ya que insistimos en el diagnóstico, si lo tiene, por estadística debería ser adenoma único de células principales, de más de dos gramos de peso y de las paratiroides inferiores.

Nota: Un Carcinoma de las Paratiroides, explicaría aún mejor el cuadro terminal de esta paciente.

Dr. R. ALVARADO

DISCUSION:

Dr. R. Salazar: En el cráneo hay alteraciones óseas distintas de las que se ven en el mieloma.

Dr. Dejuk: No hay hiperglobulinemia ni proteinuria de Bence-Jones y tampoco células de mieloma por lo que no cree que sea tal. Un hipernefroma a veces puede producir hiperparatiroidismo. En este caso no puede descartarse la posibilidad de metástasis óseas de un tumor tiroideo, ovárico o renal. El tiroideo de esta paciente era algo grande.

Dr. Blanco Q (Radiólogo): Radiológicamente es un hiperparatiroidismo.

Dr. Cordero Ch. (Radiólogo): Aun sin los datos de la clínica, radiológicamente este es un hiperparatiroidismo porque hay en la mandíbula y cráneo una osteoporosis generalizada, con quistes en varios huesos. Hay numerosas calcificaciones renales y vesicales, la arquitectura del cráneo es burda como vidrio esmerilado con puntos de osteolisis y en las falanges se observa una absorción de la corteza, subperióstica con áreas quísticas que suelen ser tumores de células gigantes como las que se ven en las mandíbulas. El diagnóstico diferencial debe hacerse con osteoporosis de otras causas, pero éstas en general no dan la lesión quística ni la lesión del esqueleto de las manos que aquí vemos excepto la osteomalacia avanzada, lo cual tampoco absorbe la lámina dura. Las metástasis de que se ha hablado pueden parecerse a las lesiones de este caso, pero las manos aquí hacen el diagnóstico diferencial.

La lesión del mieloma no da la imagen en vidrio esmerilado, y en el Paget hay un engrosamiento de las tablas del cráneo. La lesión de la displasia fibrosa no es tan generalizada.

La lesión del mieloma en los huesos puede parecerse a la de este caso pero no con la imagen que aquí vemos en las manos y en el cráneo. (F. 1-3)

Dr. Chaves (Odontólogo): Se dijo que había una fibrosis quística múltiple en la mandíbula pero no enviaron el paciente a Odontología; tal vez los

odontólogos algo hubiéramos podido ver, pero frecuentemente nos privan de la posibilidad de estudiar a los pacientes. En el hiperparatiroidismo una tercera parte de los pacientes no tienen signos esqueléticos; otro tercio sólo muestran una osteoporosis generalizada y el otro tercio tiene lesiones categóricas para el diagnóstico.

AUTOPSIA: PROTOCOLO N^o 16.366.

Cadáver caquético con escaras de decúbito. Fractura del tercio superior del fémur izquierdo y tumoración de 10 cms. de diámetro a ese nivel. Tumor de 3 cms de diámetro en la mandíbula, que hace protrusión en la boca. (F. 5.) con aplanamiento del velo del paladar.

Examen histológico de los tumores óseos y médula ósea vertebral: ausencia de tejido mieloide y reemplazo por tejido fibroso. Algunas áreas tienen masas de células gigantes multinucleadas tipo osteoclasto, (F. 6).

Conclusión: Mieloesclerosis. Osteoclastomas múltiples.

Tiroides 33 grs microgranular difuso con imagen histológica de hipofunción.

Paratiroides: cantidad celular aumentada; desaparición casi total de la grasa. Esbozo de formación de tubos glandulares. No hay aumento del estroma. Conclusión: hiperplasia difusa, (F. 7).

Pulmones: Enfisema discreto. Embolias en ramas medianas y pequeñas de la arteria pulmonar en ambos lados. Corazón 150 grs., atrofia simple. Intestino grueso: tricocefalosis discreta. Hígado 742 grs., atrofia simple.

Colelitiasis. Bazo 18 grs. atrófico. Suprarrenales hiperplasia mediana de la zona fascicular. Riñón derecho 11 grs. e izquierdo 87. El derecho totalmente destruido y reemplazado por una cavidad de pared fibrosa (F. 8) llena de pus amarillento; su uréter muy dilatado, de pared fibrosa llena de pus. El riñón izquierdo liso y pálido con relación córticomédular conservada; cálices y pelvículas distendidos, con líquido purulento verdoso. Histológicamente el riñón derecho es solo una cicatriz; el izquierdo tiene distensión tubular y depósitos calcáreos intersticiales, así como pequeños infiltrados linfocitarios (F. 9).

Conclusión: Pielonefritis crónica discreta. Nefrocalcinosis de intensidad II.

Hipófisis: Aumento de células eosinófilas.

Huesos: La bóveda craneal tenía un engrosamiento occipital a expensas de la tabla interna, formando una endostosis de 3 cms de espesor (F. 10). Los huesos de la pelvis tenían zonas de rarefacción con aspecto quístico hemorrágico al corte. Las vértebras lumbares tenían rarefacción en los cuerpos y al corte el tejido estaba reemplazado por una sustancia homogénea rojiza semejante a médula ósea. Los fémures y mandíbulas tenían áreas de rarefacción con aspecto hemorrágico al corte predominando en el maxilar el tejido de aspecto tumoral. El estudio histológico mostró mieloesclerosis y osteoclastomas en todos los huesos.

DIAGNOSTICO ANATOMOPATOLOGICO:

- 1º Hidronefrosis derecha grado IV. Pielonefritis bilateral. Nefrocalcinosis.
- 2º Hiperparatiroidismo. Osteoclastomas múltiples. Mieloesclerosis extensa
- 3º Embolias pulmonares.
- 4º Colelitiasis.

Dr. R. CESPEDES

COMENTARIO — POST.-NECROPSIA

La semiología clínica, radiológica y bioquímica de este caso permite formular el diagnóstico de Hiperparatiroidismo Primario.

Clínicamente se orientó el diagnóstico por los siguientes síntomas: anorexia, estreñimiento poliuria, disuria, astenia, adinamia, dolores óseos generalizados, deterioro del estado general y fractura patológica del fémur derecho. El examen físico reveló la presencia de un nódulo indoloro en el maxilar inferior.

El estudio radiológico demostró decalcificación generalizada del esqueleto; quistes y tumores óseos en maxilar inferior, metacarpianos y huesos largos; fractura patológica de la diáfisis femoral derecha, e imagen radiológica sugestiva de nefrocalcinosis bilateral.

Finalmente los resultados que aportó la química sanguínea: Hipercalcemia iónica (hipercalcemia total con hipoproteinemia, y más del 50% del calcio ionizado), hipofosfatemia (2.6 mgrs. %), fosfatasa alcalina elevada (16.7 Unidades Bodansky), con defecto de reabsorción tubular de fosfatos (63.6%), confirmaron definitivamente el diagnóstico apuntado.

Los datos patológicos del uranálisis: hipostenuria, piuria abundante, y escasas albuminuria, eritrocituria y cilindruria, las interpretamos en relación con la nefrocalcinosis y la pielonefritis crónica. Esta paciente era hipotensa, y no tuvo hiperazoemia; la fosfatemia se encontró baja. Con base en esas consideraciones podemos eliminar el diagnóstico de insuficiencia renal crónica con hiperparatiroidismo secundario, asociación en la que siempre concurren: hiperazoemia, hiperfosfatemia, y calcemia normal ó discretamente elevada.

En el diagnóstico diferencial del Hiperparatiroidismo Primario, también llamado Osteitis fibroquística generalizada de von Recklinghausen, deben considerarse las siguientes enfermedades:

El *Mieloma Múltiple*, que se investigó y descartó en este caso, puede cursar con hipercalcemia moderada, hipercalciuria, aumento de la fosfatasa alcalina, pero con fosfatemia normal. Además la hiperproteinemia con hiperglobulinemia, proteinuria de Bence Jones, anemia leuco-eritroblástica, células plasmáticas circulantes, y la imagen radiológica de las lesiones óseas en sacabocados, son características del mieloma.

La *osteoporosis* post-menopáusica, senil, por inmovilización, ó aquella que acompaña al Síndrome de Cushing y a la Acromegalia, se caracteriza por lesiones óseas generalizadas que consisten en decalcificación; faltan los quistes y tumores

óseos del von Recklinghausen. Por otra parte la calcemia y la fosfatemia son normales, así como la fosfatasa alcalina

La *Osteitis Fibrosa Diseminada* ó Síndrome de Albright predomina en la mujer, se acompaña de pubertad precoz, y manchas pigmentarias que corresponden con zonas de osteofibrosis segmentaria. Cursa sin alteración de la calcemia y de la fosfatemia.

La *Osteosis Fibroquística Localizada* se caracteriza por la presencia de quistes óseos epifisarios, generalmente solitarios, con el resto del esqueleto normal, y no presenta alteraciones del calcio ni del fósforo sanguíneos.

La *Osteogénesis Imperfecta* u Osteopsatirosis es una enfermedad que muestra tendencia hereditaria, se asocia con escleróticas azules, y se manifiesta por lesiones óseas generalizadas, con marcada delgadez y fragilidad del esqueleto. Cursa sin alteraciones de la calcemia y de la fosfatemia.

En la *Enfermedad de Paget* existe cierta tendencia familiar. Hay agrandamiento del cráneo, lesiones óseas generalizadas ó localizadas, que alternan con zonas normales. Presenta marcadas deformaciones del esqueleto, con zonas de destrucción y otras de neoformación anárquicas, que dan a los huesos un aspecto en mosaico. No se acompaña de alteraciones en el calcio y fósforo sanguíneos.

La *Osteomalacia* se caracteriza por defecto de calcificación del tejido osteoide. Presenta grandes deformaciones del esqueleto y pseudofracturas (Milkman). La calcemia y la fosfatemia se hallan normales ó bajas.

En el *Síndrome de Fanconi* ó Enanismo Renal existe insuficiencia del túbulo renal con albuminuria, glicosuria, hipercalcemia, acidosis metabólica, normo ó hipocalcemia, hipofosfatemia, elevación de la fosfatasa alcalina, raquitismo y enanismo. Las lesiones óseas son generalizadas, semejantes a las de la osteomalacia.

Las *metástasis malignas* del esqueleto se caracterizan por lesiones circunscritas, aunque pueden ser numerosas, dando imágenes generalmente osteolíticas en sacabocados, con áreas de hueso normal. Se acompañan de hipercalcemia, hipercalcemia, elevación de la fosfatasa alcalina y fosfatemia normal. El carcinoma primitivo debe investigarse en tiroides, mama, riñón (hiper nefroma), pulmones (Ca broncogénico), próstata, testículo y ovario.

Las lesiones óseas del *Sarcoide de Boeck* se limitan a manos y pies; son circunscritas, con gruesa trabeculación y pequeñas zonas pseudoquisticas. Puede presentar hipercalcemia. La hiperproteinemia con hiperglobulinemia son casi constantes; no muestra decalcificación generalizada ni hipofosfatemia, características diferenciales con el hiperparatiroidismo primario.

El *Síndrome de Burnett, Howard y Thorn*, resultante de la ingestión prolongada de leche y alcalinos, presenta hipercalcemia con hipercalcemia, normo ó hiperfosfatemia, insuficiencia renal con hiperazoemia, isostenuria y defecto de excreción de la fenolsulfonftaleína. Se acompaña de depósitos de calcio en las conjuntivas y bandas de queratitis. Con dieta hipocálcica se logra descender la calcemia.

Respecto al diagnóstico etiológico del Hiperparatiroidismo Primario se acepta que su causa más común es el adenoma único de las paratiroides, siguién-

dole en frecuencia la hiperplasia, y finalmente el carcinoma que es muy poco frecuente. En este caso, de evolución prolongada, clínicamente permitía sospechar la presencia de adenoma ó hiperplasia; la autopsia comprobó esta última.

Como lo anticipamos al principio de este comentario, la falta de insuficiencia renal crónica, y las características radiológicas y bioquímicas de esta paciente corresponden a Hiperparatiroidismo Primario.

Dr. F. VINOCOUR

- Foto 1: Cráneo: imagen radiológica de vidrio despulido. Bóveda uniformemente engrosada, de estructura esponjosa, con numerosos y finos poros, inclusive en la lámina externa e interna. Destrucción de la cortical que rodea las raíces dentarias.
- Foto 2: Grandes quistes en ambos fémures, con fractura patológica en el tercio medio del fémur. Marcado adelgazamiento de la cortical. Tejido óseo denso en el tercio superior del fémur, por proceso de reconstrucción.
- Foto 3: Destrucción de la medular en el tercio superior de los huesos del antebrazo, en donde solamente se ve la cortical delineando el contorno. Quistes pequeños en el tercio inferior del cúbito y quinto metacarpiano derecho.
- Foto 4: Quistes grandes en el tercio superior de la tibia. Enrarecimiento del hueso en toda su extensión. Quistes localizados en la cortical metafisiaria; en el peroné abomban ligeramente la cortical adelgazada.



- Foto 5: Encía y paladar duro. Tumoración que sobresale de la superficie palatina.
- Foto 6: Tumor óseo: entre las laminillas óseas, la médula esclerosada; el resto del tejido ocupado por osteoclastoma.
- Foto 7: Paratiroides. Hiperplasia.
- Foto 8: Riñones: el derecho es sólo un saco fibroso en donde no queda parénquima; hay también dilatación ureteral. El riñón izquierdo, conserva macroscópicamente su estructura.
- Foto 9: Riñón izquierdo: Atrofia y distensión tubular. Focos de nefrocalcinosis (flecha).
- Foto 10: Hueso de la bóveda craneana: endostosis que alcanza 3 cms de espesor; estructura microquística del tejido.

