



Mi Universidad

ENSAYO

Bryan Reyes González.

Ensayo.

Primer parcial.

Biología molecular en la clínica.

Dr. Pineda Gutiérrez Carlos Omar.

Licenciatura en Medicina Humana.

8° semestre grupo C

Comitán de Domínguez, Chiapas a 4 de marzo del 2025.

INDICE

1.- Portada.....	1
2.- Índice.....	2
3.- Definición.....	3
4.- Prevalencia e incidencia.....	3
5.- Epidemiología.....	4
6.- Fisiopatología.....	4
7.- Esperanza de vida.....	6
8.- Diagnostico.....	7
9.- Tratamiento quirúrgico.....	9
10. Tratamiento farmacológico.....	12

HIPERPLASIA GLANDULAR MULTIPLE

DEFINICION:

Es una enfermedad que se caracteriza por la secreción excesiva de hormona paratiroidea ocasionada por alteraciones intrínsecas de una o más de las glándulas paratiroides, dando como resultado hipercalcemia (Fraser WD 2009, Rodgers SE 2008). Las causas más comunes son adenomas, hiperplasia glandular múltiple, adenomas múltiples y carcinoma paratiroideo.

PREVALENCIA E INCIDENCIA:

Diferentes autores concluyen que su incidencia es variable, se presenta cerca del 1% de la población adulta, la incidencia de la enfermedad incrementa a 2% o más posterior a los 55 años y es de 2 a 3 veces (proporción de 3:1) más común en mujeres que en hombres.

Esta enfermedad afecta 0.2 a 1.5% de la población.

Cada año, en Estados Unidos de Norteamérica se presentan cerca de 100 mil casos nuevos.

La prevalencia de HPTP, según Mariani, aumentó de 0.08 por 1,000 (18% asintomáticos) a 0.5 por 1000 (51% asintomáticos). Su prevalencia se estima en tres casos por cada mil habitantes en la población general, y en las mujeres posmenopáusicas se incrementa a 21 casos por cada mil.

Su incidencia se incrementa con la edad (mayor incidencia en la quinta a sexta década de la vida) y afecta por lo menos a 2% de los individuos ancianos.

En niños y jóvenes usualmente se asocia a endocrinopatías hereditarias como la neoplasia endocrina múltiple (NEM) tipo 1 y 2.

El antecedente de exposición a la radiación en el cuello, especialmente en niños es considerado un factor de riesgo para el desarrollo del HPTP, sin embargo, la etiología de la enfermedad aún no se ha determinado, aunque existe evidencia de expresión génica diferencial entre la enfermedad de una sola glándula (adenoma) y la hiperplasia multiglandular.

El tratamiento definitivo del HPTP es quirúrgico, el resultado del tratamiento depende de la experiencia del equipo quirúrgico en cirugía de cuello con una tasa de éxito quirúrgico de hasta el 95%.

En la actualidad existe evidencia costo-beneficio de la cirugía del HPTP en los

pacientes con la presentación asintomática. De acuerdo a un estudio prospectivo sólo un 30% de éstos evoluciona a HPTP sintomático, sin embargo, su seguimiento prolongado, la progresión de la enfermedad ósea, el riesgo de nefrolitiasis, la mayor prevalencia de enfermedad cardiovascular, y la reducción en la esperanza de vida han favorecido la conducta quirúrgica.

En la población general presenta una incidencia de aproximadamente 25 casos por 100,000 individuos • incrementa con la edad

- 4 (2 a 3) veces más frecuente en las mujeres en relación a los hombres.

La incidencia de HPTP es del 1% en la población general e incrementa al 2% o más posterior a los 55 años de edad. Mackenzie Mackenzie Mackenzie Mackenzie----Feder en 2011 publico Feder en 2011 publico Feder en 2011 publico Feder en 2011 publico referente al referente al referente al referente al HPTP HPTP HPTP HPTP, el tercer trastorno endocrinológico más común que afecta al 0.3% de la población general de 1 a 3% de las mujeres posmenopáusicas, con una incidencia total de la población de 21.6 casos por 100,000 personas/año.

EPIDEMIOLOGIA.

El hiperparatiroidismo primario (HPTP) es la causa más frecuente de hipercalcemia en pacientes ambulatorios.

- En la población general presenta una incidencia de aproximadamente 25 casos por 100,000 individuos
- incrementa con la edad
- 4 (2 a 3) veces más frecuente en las mujeres en relación a los hombres.

FISIOPATOLOGIA.

MEN 1:

El ADN del paciente (cromosoma 11) aparece una mutación de un gen que se llama menina, este gen en lo que se denomina un supresor tumoral lo cual significa que su función es controlar y corregir a las células para que no se

conviertan en una célula tumoral, esta mutación inactiva el gen por lo tanto pierde su función protectora, para que su función quede completamente inactivada requiere una segunda mutación pero esta es muy frecuente en alguna célula durante un momento en la vida del paciente.

Por esto la penetrancia de la enfermedad es alta y se considera de herencia autosómica dominante, su prevalencia aumenta con la edad, debido a que se requiere una segunda mutación, así tenemos que la prevalencia de tumores es aproximadamente la mitad a los 20 años, mientras que sube a prácticamente al 100% a los 60 años.

Lo bueno del MEN 1 es que sus tumores por suerte suelen ser adenomas benignos a diferencia del MEN 2.

MEN 2:

La fisiopatología del MEN 2 inicia en una mutación en un gen en el cromosoma 10 llamado gen *RET*, el gen *RET* es lo que se llama un protooncogen que a diferencia de la menina del MEN 1, y en este caso lo que ocurre es una hiperactivación de este gen, se crea con carácter autosómico dominante y esto significa que se presenta en todas las generaciones de una misma familia y los tumores que presenta suelen ser malignos y presentarse en épocas bien tempranas de la vida por lo que es doblemente importante la detección temprana de la enfermedad para realizar algún tratamiento profiláctico si es necesario.

BASE GENÉTICA:

Neoplasia endocrina múltiple tipo 1 (NEM 1):

- Se debe a una mutación en el gen *MEN1*, que controla la producción de la proteína menina.
- Es un trastorno autosómico dominante, lo que significa que solo un padre necesita tener el gen defectuoso para transmitirlo a sus hijos.

Neoplasia endocrina múltiple tipo 2 (NEM 2)

- Se debe a una mutación en el gen *RET*.

-Es un trastorno hereditario que afecta las glándulas suprarrenales, paratiroides y tiroides.

-Existen dos subtipos de NEM II, NEM IIa y NEM IIb.

ESPERANZA DE VIDA:

La esperanza de vida de las personas con neoplasia endocrina múltiple (NEM) depende del tipo de NEM y de si se trata o no.

Neoplasia endocrina múltiple tipo 1 (NEM1)

- Los pacientes con NEM1 no tratada tienen una menor expectativa de vida.
- Un estudio encontró que la supervivencia general a los 20 años fue del 64%.
- Un estudio estimó que la supervivencia general de los pacientes con una mutación identificada en el gen MEN1 fue de 73 años.

Neoplasia endocrina múltiple tipo 2 (NEM2)

- Un estudio encontró que las tasas de supervivencia general a los 5, 10 y 20 años fueron del 85%, 74% y 58%, respectivamente.
- El pronóstico fue generalmente mejor después del año 2000 que antes del año 2000.

En general

- La causa de muerte suele estar asociada a un tumor maligno o a secuelas de la enfermedad.
- El diagnóstico y tratamiento tempranos de neoplasias de células de los islotes pancreáticos potencialmente malignas pueden resultar en una disminución de la mortalidad prematura.

La NEM es una afección hereditaria por la que se forman cánceres en el sistema endocrino.

DIAGNOSTICO:

E) El HPTP es una enfermedad caracterizada por hipercalcemia atribuible a una sobreproducción de hormona paratiroidea.

E) Por consenso de expertos de los Institutos Nacionales de Salud (NIH) de Estados Unidos se reconoce 2 tipos de HPTP: sintomático y asintomático.

R) Considerar el diagnóstico de HPTP asintomático en los individuos con hipercalcemia en ausencia de manifestaciones clínicas de enfermedad.

E) El HPTP sintomático se diagnostica clásicamente con síntomas avanzados de enfermedad. Las manifestaciones clínicas de esta son debidas a causas directas e indirectas del incremento de la concentración de PTH en:

- esqueleto
- riñón
- intestino

E) Los pacientes con HPTP sintomática presentan manifestaciones de hipercalcemia:

- Nefrolitiasis: litos de oxalato de calcio ó fosfato de calcio
- Reabsorción ósea extensa
- Síntomas gastrointestinales enfermedad acido péptica, pancreatitis
- Cardiovasculares
- Neurológicos
- Inespecíficos: debilidad muscular proximal (extremidades inferiores), cambios en el estado mental
- fracturas patológicas

E) En los pacientes con HPTP, una historia detallada puede revelar una variedad de síntomas inespecíficos. Los signos y síntomas del HPTP pueden involucrar múltiples órganos y sistemas

R) Sospechar de HPTP al identificar a los pacientes con historia de:

- Cálculos renales
- Dolor óseo
- Fracturas patológicas

- Debilidad muscular Reconocer que la HPTP no presentan un cuadro clínico característico, ante manifestaciones clínicas inespecíficas se debe en población en riesgo sospechar HPTP

E) En presencia de hipercalcemia y elevación de la hormona paratiroidea el diagnóstico diferencial incluye:

- hiperparatiroidismo asociado a diuréticos tiazidas ó litio
- hipercalcemia hipocalcurica familiar
- hiperparatiroidismo secundario y terciario asociado a enfermedad renal terminal
- hipercalcemia asociada a malignidad

E) Excluir HPTP en los pacientes con hipercalcemia asociada a malignidad, debido a que no existe elevación de la hormona paratiroidea (por ensayo inmunoradiométrico)

R) En presencia de hipercalcemia es necesario tener una alta sospecha para el diagnóstico de HPTP por ser la causa más frecuente, realizando diagnóstico diferencial con otras enfermedades menos comunes.

E) Se reconoce que el HPTP es la primera causa de hipercalcemia.

- El HPTP asintomático usualmente se detecta como hallazgo en exámenes de rutina
- El HPTP se diagnostica cuando la paratohormona (PTH) se eleva en presencia de hipercalcemia en un paciente sin historia de enfermedad renal.

E) El diagnóstico de HPTP se realiza con base a la combinación de:

- incremento de la concentración de calcio sérico total (hipercalcemia persistente)
- concentración elevada o nivel normal inapropiado* de PTH intacta o "total" con niveles por arriba al rango superior *En condiciones de normalidad la secreción de PTH es suprimida en presencia de incremento del calcio sérico. Si está supresión no ocurre debe considerarse la posibilidad de HPTP. El incremento inapropiado de PTH (sin factor de confusión), poseen una sensibilidad y especificidad > 95% para el diagnóstico de HPTP clásico.

E) El método preferido para la medición de la molécula intacta de PTH es el ensayo inmunoradiométrico o inmunoquimioluminescente. La medición de la PTH de tercera generación o “bioactiva” se considera el método más preciso para medir la PTH biológicamente activa.

E) Existe acuerdo en la utilidad de los ensayos de segunda y tercera generación para el diagnóstico de HPTP, sin embargo se reconoce que la prevalencia de la deficiencia de la vitamina D complica la interpretación de ambos ensayos.

E) La deficiencia de vitamina D:

- afecta la excreción renal de calcio
- incrementa la secreción de hormona paratiroidea y la reabsorción de hueso ocasionando enfermedad ósea

E)

- La filtración glomerular (FG) < de 60 ml/min./1.73/m² de SC se relaciona con la elevación sérica de la hormona paratiroidea.
- Posiblemente esta alteración influencia negativamente el estado hiperparatiroideo.
- No existe evidencia a largo plazo de mejoría de la FG posterior al tratamiento de la HPTP

R) El diagnóstico de HPTP se confirma con: • hipercalcemia persistente y niveles inapropiadamente normales o elevados de hormona paratiroidea. La determinación de hormona paratiroidea de tercera generación no está disponible en nuestra institución, la realización de la segunda generación no ha mostrado diferencia.

RR) Considera que una proporción de pacientes pueden presentar niveles séricos bajos de fosfatos, esto debido a la disminución de la reabsorción tubular del fosfato filtrado por el riñón; así como alteración en magnesio y desequilibrio ácido base, en ocasiones favorecidos por estados como Insuficiencia renal, por lo que ante alteración electrolítica de fósforo, magnesio y ácido base sospechar involucro renal.

R) Realizar cálculo de la depuración de creatinina en los pacientes con HPTP.

R) Considerar la cuantificación de los niveles de 25 hidroxivitamina D en los pacientes con sospecha de HPTP, por lo que es recomendable si se dispone del recurso realizarla. La deficiencia de vitamina D debe ser corregida y la interpretación de la PTH interpretada cautelosamente.

E) En pacientes con hipercalcemia realizar diagnóstico diferencial con hiperparatiroidismo normocalcémico o hipercalcémico intermitente.

R) Sospechar diagnóstico de hiperparatiroidismo normocalcémico o hipercalcémico intermitente en:

- pacientes sintomáticos típicamente con cálculos renales, disfunción renal, osteopenia u osteoporosis con niveles de hormona paratiroidea mínimamente elevados y niveles de calcio sérico en límites altos normales (hiperparatiroidismo normocalcémico) o intermitentemente altos (hiperparatiroidismo intermitente)

E) Los estudios de imagen poseen un papel importante en la planeación preoperatoria, debido a que existe una amplia variación en la localización de las glándulas paratiroides.

E) La alta calidad de la gamagrafía con ^{99m}Tc -Sestamibi localiza con precisión los adenomas de paratiroides en el 85% a 95% de los pacientes con HPTP

E) Dependiendo de la técnica utilizada, la exploración de paratiroides con ^{99m}Tc Sestamibi, es una modalidad simple para identificar adenomas reportando: • sensibilidad del 54% al 100% con un rango del 80% al 90% en la mayoría de las series. • La combinación del ultrasonido y la gamagrafía con ^{99m}Tc Sestamibi reportan una sensibilidad del 78% al 96%

R) Los estudios de imagen están indicados exclusivamente para los casos con indicación de manejo quirúrgico y se recomienda realizar de acuerdo a la disposición del recurso y la experiencia del personal: • Gamagrafía de paratiroides con ^{99m}Tc -Sestamibi • Ultrasonido de alta resolución de cuello

más gammagrafía de paratiroides con ^{99m}Tc -Sestamibi

RR) Es aconsejable que el cirujano de cabeza y cuello de acuerdo a la disposición del recurso indique el protocolo de estudios de imagen requeridos para el manejo quirúrgico

TRATAMIENTO: (QUIRURGICO)

E) Ensayo clínico controlado aleatorizado comparó el tratamiento quirúrgico con el no quirúrgico en pacientes con HPTP asintomático el cual mostró:

- Densidad mineral ósea de columna lumbar mayor (+4.16 +1.13) a favor del tratamiento quirúrgico vs. no quirúrgico (1.12 + 0.71, $p = 0.0002$)
- Densidad mineral ósea de cadera mayor a favor del tratamiento quirúrgico (+2.61 + 0.71) vs. no quirúrgico (-1.88 + 0.60, $p = 0.0001$)
- Mejoría en calidad de vida posterior a un año del tratamiento quirúrgico:
 1. dolor corporal ($p = 0.001$)
 2. estado general ($p = 0.008$)
 3. vitalidad ($p = 0.003$)
 4. estado mental ($p = 0.017$)

E) Existe consenso y consistencia de los aspectos reversibles del HPTP con el tratamiento quirúrgico (paratiroidectomía):

- mejora en la densidad ósea y reducción de fracturas
- disminución en la frecuencia de litiasis renal
- Mejoría en aspectos neurocognoscitivos

R)

- La paratiroidectomía es el tratamiento de elección en los pacientes con HPTP sintomáticos.
- La paratiroidectomía es el tratamiento de elección en los pacientes con HPTP asintomáticos que cumplan los criterios quirúrgico de acuerdo a determinación de calcio, depuración de creatinina y densitometría de 3 sitios.

R) En los pacientes con HPTP sintomáticos y asintomático realizar densitometría ósea de 3 sitios:

- Antebrazo
- Columna lumbar

- Cadera

R) El HPTP leve y la asociación de la hipercalcemia severa con PTH elevada presume un desenlace cardiovascular negativo, por lo que se requiere estudios de cohortes representativos para evaluar la mortalidad en HPTP leve asociada a condiciones cardiovasculares como hipertensión arterial, calcificaciones miocárdicas y valvulares comparadas con pacientes con enfermedad grave.

R) Evaluar el beneficio y la disponibilidad de los estudios preoperatorios en:

- pacientes con HPTP con criterios quirúrgicos: gamagrafía con ^{99m}Tc-Sestamibi para la localización preoperatoria y determinación de técnica quirúrgica.
- pacientes con cirugía cervical o de paratiroides previa La determinación de PTH transoperatoria no se realiza en forma habitual en nuestra institución.

R) • Si se cuenta con el recurso considerar en los pacientes con HPTP la realización de ultrasonido de alta resolución y la gamagrafía con ^{99m}Tc-Sestamibi para la localización preoperatorio.

TRATAMIENTO FARMACOLOGICO:

Se recomienda tratamiento farmacológico en las siguientes situaciones:

- Pacientes asintomáticos que no son candidatos a tratamiento quirúrgico o que no aceptan la cirugía
- Comorbilidad que contraindique la cirugía
- Pacientes con HPTP sin respuesta a manejo quirúrgico

R) En pacientes con HPTP asintomático y sintomático se recomienda el tratamiento con : • Alendronato 10 MG/día ó 70 MG por semana

R) En el paciente con HPTP no quirúrgico se recomienda como manejo medico:

- Cinacalcet: 30-50 MG/día, vía oral, evaluar su uso hasta por dos años

R) En las mujeres postmenopáusicas con HPTP no quirúrgico, se recomienda raloxifeno en dosis de 60120 MG/día, vía oral.

R) Considerar terapia de remplazo estrogénico en las mujeres postmenopáusicas con HPTP, tomando en cuenta los riesgos/beneficios.

RR) Se recomienda que las mujeres postmenopausicas con HPTP primario que requieran terapia hormonal sean evaluadas conjuntamente por el médico ginecólogo y endocrinólogo.