

ASOCIACION ENTRE ENFERMEDAD DE PAGET E HIPERPARATIROIDISMO PRIMARIO

MARCELO A. SARLI, RODOLFO SPIVACOW, SILVIA MORILLO, JOSE R. ZANCHETTA

Instituto de Investigaciones Metabólicas, Buenos Aires

Resumen El hiperparatiroidismo primario y la enfermedad de Paget son patologías relativamente frecuentes en la población general, pero la asociación entre ambas es excepcional. El mecanismo que vincula ambas entidades es desconocido. En los pacientes pagéticos se producen modificaciones importantes en el funcionamiento paratiroideo; por otro lado, la hipo o hiperfunción paratiroidea modifica significativamente la evolución de la enfermedad de Paget. Durante diez años evaluamos 175 pacientes pagéticos y 60 hiperparatiroides primarios encontrando sólo 5 casos de asociación entre ambas patologías. La distribución por sexos fue similar (mujer/varón: 1,5/1) y la edad media en el momento del diagnóstico fue $63,20 \pm 2,65$ años. La hipercalcemia durante el seguimiento de los pagéticos o la elevación de la fosfatasa alcalina en los pacientes operados de adenomas paratiroides, fueron los datos bioquímicos más orientadores de la existencia de la segunda entidad. En tres pacientes se indicó tratamiento quirúrgico y el resto fue tratado con drogas antirreabsortivas. En ese artículo también revisamos los 27 casos publicados previamente haciendo hincapié en las características clínicas, diagnósticas, tratamiento y evolución en comparación con nuestros casos.

Palabras clave: enfermedad de Paget, hiperparatiroidismo primario, hipercalcemia, fosfatasa alcalina

Tanto el hiperparatiroidismo primario como la enfermedad de Paget son patologías relativamente frecuentes en la población general. Si bien no conocemos estadísticas locales, de acuerdo con lo informado en la literatura, la prevalencia de la enfermedad de Paget es entre 2 y 4% en la población adulta¹⁻³ y la del hiperparatiroidismo entre 0,1 y 1%^{4,5}. En algunos sitios del mundo, como Inglaterra y Gales, la incidencia anual del Paget entre los mayores de 55 años es 0,3%⁶. Por su parte la tasa anual de incidencia del hiperparatiroidismo primario es de 0,028% en Rochester, Minnesota⁷ y 0,027 en Birmingham, Inglaterra⁸; en otros países como Austria⁹ y Suecia¹⁰ se manejan tasas similares.

La coincidencia de ambas patologías es mucho menor que la incidencia de ambas enfermedades en forma aislada. Los mecanismos que vinculan ambas entidades no son conocidos, por el momento, pero es claro que su coexistencia no es casual¹¹. Las hipótesis para explicar esta asociación serán posteriormente analizadas. El primer caso fue descrito por Albright¹², en una mujer de 44 años. Hasta nuestros días, menos de 30 casos han sido publicados en la literatura mundial, todos ellos reportados como casos excepcionales, lo cual prueba la rareza de la asociación entre estas entidades.

El objetivo de este estudio es revisar nuestra casuística y realizar una detallada revisión de los casos publicados hasta la fecha, haciendo hincapié en sus características clínicas y bioquímicas.

Recibido: 17-VI-1997

Aceptado: 23-VII-1997

Dirección postal: Dr. Marcelo Sarli, Instituto de Investigaciones Metabólicas, Libertad 836, 1012 Buenos Aires, Argentina

Material y métodos

Revisamos de manera retrospectiva las historias clínicas de los pacientes que consultaron en nuestro centro

entre 1987 y 1997 por hiperparatiroidismo primario o enfermedad de Paget.

Se realizó el diagnóstico de hiperparatiroidismo primario en aquellos pacientes que presentaban hipercalcemias totales (Ca total, VN $9,5 \pm 0,39$ mg/dl por espectrofotometría de absorción atómica) o iónicas (Ca iónico, VN $4,9 \pm 0,17$ electrodos específico) acompañados por niveles inadecuadamente altos de paratohormona medidos tanto por ensayo medio molecular (método desarrollado: AC CH9, VN 20-100 pg/ml) o PTH intacta (Allegro Nichols, VN 10-65 pg/ml). También se consideró que un paciente padecía hiperparatiroidismo primario si existió confirmación quirúrgica de la enfermedad. Cabe aclarar que tanto el diagnóstico bioquímico como anatomopatológico no fueron excluyentes. El diagnóstico de enfermedad de Paget se estableció de acuerdo con los criterios radiológicos y centellográficos de la enfermedad¹³⁻¹⁶, e independientemente de los valores de los marcadores de recambio óseo. Los hallazgos histológicos característicos de la enfermedad se consideraron criterio de inclusión, pero no un requisito indispensable.

La revisión bibliográfica se realizó por Index Medicus, Medline y a través de la bibliografía de los trabajos encontrados.

Resultados

En el período analizado, 164 pacientes cumplieron los criterios diagnósticos para enfermedad de Paget y 60 para hiperparatiroidismo primario. Sólo 5 pacientes cumplieron criterios diagnósticos para ambas enfermedades.

Las características clínicas del grupo de pagéticos hiperparatiroideos se muestran en la Tabla 1 y sus datos bioquímicos en la Tabla 2.

Encontramos sólo 27 casos publicados, de manera detallada, de asociación entre hiperparatiroidismo y enfermedad de Paget desde 1934 hasta la actualidad.

Las características demográficas, clínicas, radiológicas y anatomopatológicas de los pacientes referidos en la literatura se muestran en la Tabla 3, mientras que sus datos bioquímicos se detallan en la Tabla 4.

Esta asociación fue tan frecuente en varones como en mujeres (mujer/varón: 2,37/1). La edad de diagnóstico varió entre 39 y 81 años ($\bar{x} \pm ES$:

TABLA 1.- Características Clínicas, Radiológicas, Anatomopatológicas, Tratamiento y Evolución de los pacientes con Enfermedad de Paget e hiperparatiroidismo primario

paciente	sexo	edad años	Cuadro Clínico	Radiología	Hist. Parat.	Hist. Hueso	Tratamiento y evolución
1	M	59	-Dolor lumbar -Gastritis -Lituria	Paget polioestótico Sacro, Col lumb. y esternón			Calcitonina IM 300UI/ semana, APD oral 300 mg/día. Evol favorable
2	F	64	-Dolor Sacro -Litiasis renal bilat.	Paget monostótico: Sacro	Adenoma		Calcitonina IM (operada tres años antes de la primera consulta)
3	M	66	-Cólicos renales 26 años de evol. -Gastritis 10 años.	Paget polioestótico: Coxal, omoplato, Cráneo			APD Oral 300 mg/día Evol favorable 3 años seguimiento.
4	F	57	-Dolor lumbar -depresión -Gastritis	Paget monostótico: L2.		Paget L2.	APD IV 120 mg.(sin rta.) Se niega a cirugía, trat. actual Olpadronato oral.
5	F	72	-Dolor lumbar	-Paget monostótico fémur derecho -Osteopenia	Adenomas múltiples		-Cirugía del hiperparat. 15 años antes de la consulta. -APD oral 300 mg/día.

TABLA 2.- Características bioquímicas de los pacientes con Enfermedad de Paget e Hiperparatiroidismo primario

Pacien- te	Calcio total mg/%	Calcio lón. mg/%	Fósforo mg/%	Fosfatasa alcalina UI	PTH	Ca urinario mg/24 horas
1	11,2-11,7	5,64-5,76	2,9-3,2	T: 114 (h 92) O: 65%(<45%)	MM: 121-133 IRMA: 110	250
2	9,9-10,2	4,8-4,9	4,8-4,9	T:240-352 (70-230)	MM: 29,5-33	124-465
3	10,8	5,2	5,2	T: 238 (h 92) O: 78% (<45%)		
4	11-12,2			T: 700 (h 280)	IRMA: 175	
5	10	5	4,0	90	IRMA: 53	170

58,03 \pm 2,49 años). El cuadro clínico de presentación fue desde casos leves, en los que predominaban las manifestaciones ortopédicas del Paget, hasta crisis hipercalcémicas severas, con deterioro del sensorio y riesgo de muerte. No existió correlación entre la extensión de la enfermedad de Paget y la aparición de hiperparatiroidismo, ni tampoco entre la severidad de ambas patologías.

La mayoría de los pacientes requirieron tratamiento quirúrgico, con mejoría rápida y completa de sus síntomas. Sólo Posen¹¹ refirió cuatro pacientes en los que se optó por el tratamiento médico ya sea porque presentaron hipercalcemias leves o porque, dada su edad, se prefirió evitar el riesgo de una intervención quirúrgica. En todos los casos operados, o en las necropsias, se hallaron uno o más adenomas paratiroides orto o heterotópicos. Sólo en un caso²⁷ se halló una hiperplasia con focos adenomatosos.

En nuestra serie la distribución por sexo y edad fue similar a la serie histórica, dos pacientes fueron evaluados por enfermedad de Paget pues presentaban elevaciones persistentes de la fosfatasa alcalina luego de la extirpación de adenomas paratiroides y el resto fueron pacientes pagéticos que desarrollaron hipercalcemias a lo largo de su seguimiento. Por su hipercalcemia y falta de respuesta al tratamiento instituido, a un paciente se le sugirió cirugía como recurso terapéutico, consejo que no fue aceptado. Los dos pacientes restantes presentaron hiperpara-

tiroidismos leves y fueron tratados de manera adecuada con drogas antirreabsortivas.

Discusión

Tanto el hiperparatiroidismo primario como la enfermedad de Paget son motivos frecuentes de consulta en los servicios especializados, pero la asociación de ambas entidades es excepcional.

Al considerar los diagnósticos diferenciales de hipercalcemia en enfermedad de Paget, cabe recordar que esta enfermedad se caracteriza por lesiones focales con un exagerado aumento del recambio óseo, en donde un aumento de la actividad lítica osteoclástica es seguido de un desordenado aumento de la actividad plástica de los osteoblastos. Por lo tanto, los pacientes pagéticos no pueden desarrollar hipercalcemia a causa de su enfermedad; salvo que se produzca un desacople entre la reabsorción y la formación, como sucede en los pacientes inmovilizados. Otra posibilidad es la asociación de una causa de hipercalcemia independiente de la enfermedad de base. Entre ellas la hipercalcemia maligna es una posibilidad a considerar, sobre todo en pacientes mayores de 50 años. El mieloma múltiple y otros cánceres hematológicos tal vez sean los procesos neoplásicos más frecuentes vinculables a dicha entidad. Los cánceres de mama y próstata, con o sin diseminación metastática siempre deben ser tenidos presentes.

TABLA 3.- Datos epidemiológicos, características clínicas, radiológicas, anatomopatológicas y evolución de los pacientes con asociación de enfermedad de Paget e hiperparatiroidismo primario publicados entre 1934 y la actualidad

Autor/año	Pac	Sexo	Edad	Cuadro Clínico	Radiología	Hist. Parat.	Hist. Hueso	Comentarios
Albright 1934 (12)	1	F	44	-Dolor óseo m. inferior -Cálculo renal	-Paget llium -Osteopenia	Adenoma	Sin datos	-Primer caso. -DD sarcoma óseo -Radioterapia hueso
Gutman 1938 (17)	2	F	51	-Dolor óseo -Litiasis	-Paget -Hiperparat.	Adenoma	Sin datos	
Gutman 1938 (17)	3	F	54	-Fracturas -Deformidad ósea	-Paget -Hiperparat	Adenoma	Sin datos	
Gutman 1938 (17)	4	F	48	-Dolor óseo	-Paget -Hiperparat	Adenoma	Sin datos	
Zimmerman 1947 (18)	5	F	39	-Insuf Cardíaca -HTA	-Paget polioist. -Osteitis fibrosa	Adenoma	Osteitis fibrosa en curación	Fosf.alc. elevada post cx. sugirió Paget.
Rosen 1950 (19)	6	M	43	-Dolor óseo -Poliuria -Polidipsia	-Paget -Hiperparat	Adenoma	-Paget -Hiperparat.	
Brown Law 1957 (20)	7	F	49	-Fract. Fémur pagético -Insuf renal	-Paget Fémur	Adenoma mediastinal (Autopsia)	Sin datos	Según el autor la paciente no tenía Paget, solo HPP.
Brown Law 1957 (20)	8	F	51	-Dolor muslo	-Paget? -Osteopenia	Adenoma	no Biopsia	Caso dudoso de asociación, tal vez sólo HPP
Rockney 1959 (21)	9	F	78	-Letargia -Paget -Ca. de mama	-Paget Cráneo -Osteopenia	Adenoma Oxifílico (pulmón)	Paget Cráneo	Diagnóstico por autopsia.
Kohn 1961 (22)	10	M	52	-dolor óseo -poliuria -constipación	-Paget cadera -osteopenia cráneo y manos	Adenoma células principales	Paget cresta iliaca derecha	Gran adenoma, no litos, poca afección del hueso cortical
Kontos 1962 (23)	11	M	70	-Confusión -desorientación	-Paget	-Adenoma	-Paget	
Martin 1964 (24)	12	M	72	-Epigastralgia -poliuria -Nicturia	-Paget Cráneo -Fx D11 -Cálculo renal	-Adenoma cel claras 2 x 3 x 0,5	Hiperpara + Paget?	
Hockday 1966 (25)	13	F	75	-Catatonía -Dolor óseo -Constipación	-Paget Cráneo -Fx col lumb -Rugger jersey	Adenoma cel princ 1 x 1 cm	Hiperpara.	
Frank 1967 (26)	14	F	53	-Litiasis renal -Dolor óseo	Paget	Adenoma	Sin datos	
Sparagana 1974 (27)	15	M	76	-Rush cutáneo -Dolor cadera derecha	Lesión quística en ilion derecho	Hiperplasia con nodularidad	Paget y osteitis fibrosa	
Ben Asuly 1975 (28)	16	F	68	Débil, constip, dolor abd y muslo, coma	-Paget: cráneo, col lum y pelvis -osteopenia	2 Adenomas cuello y mediastino	Paget en vértebra	
Posen 1978 (11)	17	F	49	5 pacientes con hipercalcemias que requirieron cirugía. 4 pacientes con hipercalcemias moderadas o muy ancianos para cirugía.	Todos cumplían criterios radiológicos de enfermedad de Paget.	Todos los operados presentaron adenomas desde 260 mg hasta 14,8 g	Sin datos	En este trabajo no se describen las características individuales de cada paciente.
	18	F	62					
	19	M	43					
	20	M	51					
	21	F	48					
	22	F	50					
	23	F	81					
	24	F	48					
	25	F	67					
Caso 44 1986 N Eng J Med (29)	26	F	80	Confusión y coma.	Paget polioistótico e hiperpara.	Adenoma cel princ 5,5 x 3 cm	Osteitis F. Quística + Paget	Muerte por sepsis Serratia M, TEP.
Wilczek 1993 (30)	27	M	65	-Síntomas de hipercalcemia	-Paget	Adenoma	Sin datos	Evolución favorable post adenectomía.

TABLA 4.- Datos bioquímicos de los pacientes con asociación de hiperparatiroidismo primario y enfermedad de Paget publicados entre 1934 y la actualidad.*

Caso	Ca Total mg%	Fósforo mg%	Fosfatasa alcalina	PTH	Calciuria mg 24 hs	Fosfaturia mg 24 hs	Otras determinaciones de metabolismo óseo
1	14	1,5	18 (UB)				
2	12,3-16,3	1,9-1,4	25,3-26,5 (UB)		439-497		
3	12,8-14	1,8-3,0	2,9-30(UB)		307-450		
4	10,9-12,9	1,8-2,8	28,5-31,4(UB)		558-519		
5	16,2-16,6	1,8-2,3	12,1-14(UB)				
6	15,6-16	1,8-2,6	26(UB)				
9	12,6-15,8	1,8-4	9	12,9-14,2	2,5-2,7	216-1020	CI F: 6,8-24,4 ml/minuto
10	12,2-13,7	1,9-3,5	8,8-22,7 (US)		60-140		CI F:52-75, RTP:61-67,4. supresión Dexa
11	13,7-16,3	2,5-3,8	10,6-19,1 (UB)				RTP:53-56%
12	11,2-12,7	2,3-3,2	49(UB)		213-532		CI F:22,3 ml/minuto RTP 66,8%
13	13,2-14,6	2,0-2,4	80 (KA)				RTP: 72% Supresión Dexa
14	11,4	2,5-2,9	8,9(UB)		124-129	475-478	RTP:75%
15	11,5-12,5	2,5-2,9	350(UI)	12,4 UI (2,5-7,2)	308		
16	12,1-14,4	2,1-3,7				900	RTP:40% Supresión Dexa-
17	12,2		188 (U/L) (VN:15-85)	0,6 ng/ml (VN < 0,4)			
18	12,2		469 (U/L) (VN:15-85)				
19	11,9		91 (U/L) (VN:15-85)				
20	11,7		2950 (U/L) (VN:15-85)	0. ng/ml (VN<0,4)			
21	14,1		263 (U/L) (VN:15-85)	0,6 ng/ml (VN < 0,4)			
22	11,6		639 (U/L) (VN: 15-85)	0,8 ng/ml (VN < 0,4)			
23	11,8		335 (U/L) (VN:15-85)	2,3 ng/ml (VN<0,4)			
24	12,1		326 (U/L) (VN:15-85)	0,7 ng/ml (VN<0,4)			
25	11,3		243 (U/L) (VN:15-85)	1,5 ng/ml (VN<0,4)			
26	20	4	87 (UI)	271 pg/ml (VN<25)			

* La fosfatasa alcalina está expresada en las siguientes unidades: (UB) Unidades Bodansky VN: 1,5-5. (KA) Unidades King Armstrong VN:4-13. (US) Unidades Shinowara. (UI) Unidades Internacionales VN: 20-48 mU/ml. Valores normales particulares de cada laboratorio se aclaran en la tabla. Los valores normales de PTH para cada caso en particular figuran en la tabla.

Un 10% de los pacientes pagéticos pueden sarcomatizar alguna de sus lesiones óseas, en estos casos el dolor, aun en ausencia de fracturas, es el síntoma más constante y el aumento exagerado de la fosfatasa alcalina, más que la hipercalcemia, el dato bioquímico más característico.

Por último, debe ser considerado el hiperparatiroidismo primario. Afortunadamente, el desarrollo de ensayos sensibles para PTH permiten establecer con facilidad los diagnósticos diferenciales de hipercalcemia en estos pacientes.

La coexistencia de patología paratiroidea modifica la evolución de la enfermedad de Paget. Bordier³¹ demostró, en un paciente pagético portador de un adenoma paratiroideo, un marcado incremento de las superficies de reabsorción y del número de osteoclastos multinucleados comparado con el hueso normal. Luego de la adenectomía el retroceso de las superficies de reabsorción y el aumento de la formación ósea fue también mayor en el hueso pagético. Contrariamente la actividad osteoclástica está marcadamente deprimida en los pacientes pagéticos e hipoparatiroides y, en ellos, la infusión de PTH es seguida de un aumento de la actividad lítica de los osteoclastos³².

Existe una comprobada modificación en el funcionamiento paratiroideo en los pacientes con enfermedad de Paget. La coexistencia con hiperparatiroidismo primario fue mencionada en varios reportes, Siris³³ encontró una prevalencia del 5% en una población de 864 pacientes pagéticos contra un 1% en una población control de 500 pacientes sanos; esta diferencia resultó altamente significativa ($p < 0,001$). Posen¹¹ por su parte, al igual que nosotros, cruzó sus pacientes con diagnóstico de hiperparatiroidismo primario y enfermedad de Paget, durante un período de 13 años. La coexistencia de ambos diagnósticos entre 173 pagéticos y 105 hiperparatiroides primarios fue de 9 casos lo cual resultó estadísticamente significativo ($X^2 = 24,28$; $p < 0,001$). En nuestro país la única referencia sobre esta asociación fue hecha por Fromm³⁴ quien informó una prevalencia del 1,6% de hiperparatiroidismo primario entre 511 pacientes pagéticos, todos ellos de sexo femenino y con una edad media superior a la de la del resto de los pacientes.

También puede coexistir el Paget con hiperparatiroidismo secundario. Un estudio de Meunier constató aumento del remodelado óseo en el 50% de 136 pagéticos, atribuible a hiperparatiroidismo secundario³⁵. Chapuy³⁶, halló un aumento de la PTH, concomitante con normocalcemia, en el 12% de 109 pagéticos. El porcentaje de hiperparatiroidismo secundario entre 39 pagéticos, según Siris³⁷, fue tan alto como 18%. Probablemente el aumento secundario del funcionamiento paratiroideo, se deba a un mecanismo compensador tendiente a mantener la normocalcemia en estos pacientes con alta tasa de formación ósea.

El mecanismo responsable de la coexistencia del hiperparatiroidismo primario con la enfermedad de Paget es todavía desconocido. Se formularon varias teorías, en el trabajo original de Albright¹² se especulaba con la posibilidad de la existencia de alguna sustancia producida por el hueso pagético capaz de exacerbar el funcionamiento de las paratiroides; esta teoría fue repetida en todos los trabajos y textos que hablaron de la asociación de ambas entidades, pero desde 1934 hasta la fecha, dicha "sustancia" no ha podido ser detectada. Una observación interesante fue hecha por Siris³³ quien encontró que el consumo lácteo de los pagéticos que desarrollaban hiperparatiroidismo primario fue significativamente menor, durante la infancia y adolescencia, que la de aquellos que no lo hacen. La misma autora también hipotetizó que el hiperparatiroidismo secundario sostenido, debido al ingreso excesivo de calcio en el hueso pagético, llevaría inicialmente a una hiperplasia paratiroidea y por último al desarrollo de uno o varios adenomas autónomos, hipercalcemia y posterior regresión del tejido paratiroideo hiperplásico no autónomo³⁸. Otra posibilidad, hasta ahora no planteada, es la existencia de algún mecanismo genético capaz de vincular estas entidades. Seguramente métodos modernos de ingeniería genética permitirán responder a este interrogante. Creemos, como corolario de este trabajo, que la asociación del hiperparatiroidismo primario con enfermedad de Paget es excepcional, pero debe ser considerada en los pagéticos no inmovilizados que desarrollan hipercalcemia en algún momento de su seguimiento.

Summary

Association between Paget's disease and primary hyperparathyroidism

Association between primary hyperparathyroidism and Paget's disease of bone is extremely uncommon, despite the relatively high incidence of both entities. The mechanism of this association remains unknown. Dramatic changes in parathyroid function are found in patients with Paget's disease and, on the other hand, the evolution of Paget's disease is influenced by parathyroid functional disorders. We reviewed 175 patients with Paget's disease and 60 with primary hyperparathyroidism, followed during 10 years. We only found 5 cases with the association of the two diseases. Approximately equal number were male and female (ratio: 1.5/1) patients and the average age was 63.60 ± 2.65 years. Hypercalcemia in Paget's patients, and an increase in alkaline phosphatase in post parathyroid adenoma surgery patients were the clues that suggested the presence of the second disease. Surgical treatment was indicated in 3 patients, and the others were treated with antiresorptive drugs. We also reviewed the cases published since 1934, comparing their diagnostic, clinical, treatment and evolution features with our own cases.

Bibliografía

- Pygott F. Paget's disease of bone. The radiological incidence. *Lancet* 1957; 1: 1170-1.
- Collen M. Value of multiphasic health checkups. *N Engl J Med*. 1969; 280: 1072-3.
- Collins D. Paget's disease of bone. Incidence of subclinical forms. *Lancet* 1956; 2: 51-7.
- Palmer M, Jakobsson S, Akerstrom G, Ljunghall S. Prevalence of hypercalcemia in health survey: A 14-years follow-up study of serum calcium values. *Eur J Clin Invest* 1988; 18: 39-46.
- Boonstra C, Jackson C. Serum calcium survey for hyperparathyroidism: Results in 50.000 clinic patients. *Am J Clin Pathol* 1971; 55: 523-8.
- Kanis J. Epidemiology of Paget's disease. In: Pathophysiology and treatment of Paget disease of bone. London: Martin Dunitz 1991; 1-11.
- Heath H, Hodgson S, Kenedy M. Primary hyperparathyroidism incidence, morbidity and potential economic impact in a community. *N Engl J Med* 1980; 302: 189-93.
- Mundy G, Cove D, Fiske R. Primary hyperparathyroidism: Changes in the pattern of clinical presentation. *Lancet* 1980; 1: 1317-20.
- Niederle B, Stamm L, Langle F, Schubert E, Woloszczuk W, Prager R. Primary hyperparathyroidism in Austria: Results of a 8-years prospective study. *World J Surg* 1992; 16: 777-83.
- Strenstrom G, Heedman P. Clinical findings in patients with hypercalcemia: a final investigation based on biochemical screening. *Acta Med Scand* 1974; 195: 473-77.
- Posen S, Clifton-Bligh P, Wilkinson M. Paget's disease of bone and hyperparathyroidism: Coincidence or casual relationship? *Calcif Tiss Res* 1978; 26: 107-9.
- Albright F, Aub J, Bauer W. Hyperparathyroidism. *JAMA* 1934, 102: 1276-87.
- Mirra J, Brien E, Tehranzadeh J. Paget disease of bone: review with emphasis in radiologic features (part 1 and 2). *Skeletal Radiology* 1995; 24: 161-3, 173-84.
- Klein R, Norman A. Diagnostic procedures for Paget's disease. Radiologic, pathologic, and laboratory testing. *Endocrinol Metab Clinics NA* 1995; 24: 437-50.
- Thomas P, Howarth D. Images in Clinical Medicine. Paget's disease of bone. *New Engl J Med*. 1996; 334: 160.
- Griffiths H. Radiology of Paget's Disease. *Curr Opin Radiol* 1992; 4: 124-8.
- Gutman A, Parsons W. Hyperparathyroidism simulating or associated with Paget's disease; with three illustrative cases. *Ann Int Med* 1938, 12: 13-31.
- Zimmerman S, Aus M. Hyperparathyroidism simulating Paget's disease. *Ann Int Med* 1949; 30: 675-81.
- Rosen H. Paget's disease complicated by hyperparathyroidism. *Bull Hosp Joint Dis* 1950, 11: 113-27.
- Brown Law W. Hyperparathyroidism simulating Paget's disease. *Med J Aust* 1957, 9: 455-7.
- Rockney R, Kleeman C, Maxwell M. Hyperparathyroidism in a patient with Paget's disease and carcinoma of the breast. *Arch Int Med* 1959; 104: 135-9.
- Kohn N, Myerson R. Hyperparathyroidism associated Paget's disease. *Ann Int Med* 1961; 54: 985-92.
- Kontos H, Kemp V, Sharpe A. Coexistence of Paget's disease and primary hyperparathyroidism: report of a case. *Am Pract* 1962; 13: 620-4.
- Martin M, Barr A, Howe J. Coexisting hyperparathyroidism and Paget's disease. *Arch Int Med* 1964; 114: 182-6.
- Hockaday T, Keynes W, McKenzie J. Catatonic stupor in elderly woman with hyperparathyroidism. *Br Med J* 1966; 1: 85-7.
- Frank M, de Vries A, Nathan P. Paget's disease of bone, hyperparathyroidism, gout and nephrolithiasis. *Harefuah* 1967; 42: 465-70.
- Sparagana M, Rubintz M, Chowdry S, Pickleman J, Gonzalez A, Littman A. Hypercalcemia and severe pain in left hip. *Postgrad Med* 1974; 56: 207-12.
- Ben Asully S, Horne T, Goldschmidt Z, Eyal Z, Eliakim M, Chowers Y. Coma due to hypercalcemia in a patient with Paget's disease and multiple parathyroid adenomata. *Am J Med Sci* 1975; 269: 267-75.
- Case records of the Massachusetts General Hospital. Case 44-1986. *N Engl J Med* 1986; 315: 1209-19.
- Wilczek H, Kanka J. Coincidence of Paget's disease of bone and primary hyperparathyroidism. *Sbornik Lekarsky* 1993; 94(3): 213-7.

31. Bordier P, Rasmussen H, Dorfman H. Effectiveness of parathyroid hormone, calcitonin and phosphate on bone cells in Paget disease. *Am J Med* 1974; 56: 850-87.
32. Genuth S, Klein L. Hypoparathyroidism and Paget's disease: The effect of parathyroid administration. *J Clin Endocrinol Metab* 1972; 35: 693-700.
33. Siris E. Epidemiologic aspects of Paget's disease: Family history and relationships with other medical conditions. *Semin Arthr Rheum* 1994; 23: 222-5.
34. Fromm G, Vega E, Galich A, Plantalech L, Santini Araujo E, Mautalen C. Osteitis de Paget. Valoración de las afecciones en 511 pacientes estudiados en Buenos Aires. *Rev Arg Endocrinol Metabol* 1991; 28: 29.
35. Meunier P, Coindre J, Edouard C, Arlot M. Bone histomorphometry in Paget disease. *Arthr Rheum* 1980; 23: 1095-103.
36. Chapuy M, Zucchelli P, Meunier P. Parathyroid function in Paget. Disease of bone. *Minerals Electrolyte Metab* 1981; 6: 112-8.
37. Siris E, Clemens T, Mc Mahon D. Parathyroid function in Paget's disease of bone. *J Bone Miner Res* 1989; 4: 75-9.
38. Siris E, Canfield R. Parathyroid function in Paget's disease of bone. In: Bilezikian J, Marcus R, Levine M (eds). *The parathyroids. Basic and clinical concepts*. New York: Raven Press 1994; p 821-3.

Since understanding or insight are the real goal of our labors (research), why make so much noise about discoveries? Why indeed? Perhaps because they provide instantaneous excitement, releasing the "eureka", whose echo we hear reflected across the centuries, and because they offer the immediate rewards found in the appreciation of colleagues, laymen and donors. The alternative, the slow development of a world of conceptual understanding in the manner of a Darwin or a Sherrington is of course far more difficult to follow. If it is worth a great deal to have some good ideas when one wants to make a discovery, then it is an absolute necessity to have them if one intends to take that long road whose ultimate goal is to reveal fundamental principles guiding the development of knowledge in any field.

¿Si la comprensión o perspicacia es el objetivo de nuestro trabajo (investigación), por qué tanto afán por los descubrimientos? ¿Realmente por qué? Puede que sea por la euforia instantánea que provocan, desencadenando el "eureka", cuyo eco se refleja a través de los siglos, y porque ofrecen las recompensas inmediatas que se encuentran en la apreciación de los colegas y amigos. La alternativa, el lento desenvolvimiento de un mundo de comprensión conceptual en la manera de Darwin o de Sherrington es naturalmente más difícil de llevar adelante. Es muy valioso tener buenas ideas cuando uno busca hacer un descubrimiento, y es indispensable tenerlas si uno emprende el largo camino cuyo objetivo último es desvelar los principios fundamentales que rigen el desarrollo del conocimiento en cualquier campo.

Ragnar Granit

Discovery and understanding. *Ann Rev Physiol* 1972; 58: 1-11