

CARTAS CIENTÍFICAS

Hiperparatiroidismo primario con osteítis fibrosa quística simulando una neoplasia ósea maligna

Primary hyperparathyroidism with osteitis fibrosa cystica mimicking a malignant bone tumor

La presentación clínica más frecuente del hiperparatiroidismo primario (HP) es la hipercalcemia asintomática, siendo cada vez más infrecuente hacer el diagnóstico en presencia de manifestaciones óseas como la osteítis fibrosa quística (OFQ). La OFQ se presenta en menos del 5% de los pacientes con HP indicando una enfermedad más grave o de larga evolución. Se caracteriza por la aparición de dolor óseo junto con el hallazgo de alteraciones radiológicas específicas como incremento de la resorción ósea subperióstica en el tercio distal del radio y de las falanges medias, adelgazamiento distal clavicular, aspecto en «sal y pimienta» del cráneo, quistes óseos y tumores pardos en huesos largos. Los tumores pardos son el producto de la desmineralización ósea con activación de los osteoclastos, microhemorragias y microfracturas y reciben dicho nombre por la coloración típica secundaria a los depósitos de abundante hemosiderina. Histopatológicamente existe una combinación de actividad osteoclástica y osteoblástica con formación de quistes y numerosos macrófagos cargados con hemosiderina¹. El diagnóstico diferencial de los tumores pardos incluye el granuloma reparativo de células gigantes y el tumor óseo de células gigantes (TCG).

Se describe el caso de un paciente con HP por un adenoma paratiroideo con tumores pardos que simulaban un TCG metastásico.

Varón de 47 años que consultó por primera vez al Servicio de Traumatología de un hospital de Castilla-La Mancha en mayo de 2008 por dolor en la cadera y mano izquierda no asociado a traumatismo previo. Refería antecedentes personales de dislipemia, diabetes mellitus tipo 2, hipertensión arterial, obesidad grado I y cólico nefrítico con litiasis de oxalato cálcico. Como antecedentes familiares, 2 de sus hermanas habían sido diagnosticadas y operadas de HP por adenoma. Se realizó una radiografía simple de cadera y mano observando una imagen polilobulada quística que insuflaba y adelgazaba la cortical del tercer metacarpiano izquierdo y una lesión lítica supraacetabular y de la rama ilioisquiopubiana izquierda. En la TC de pelvis (noviembre



Figura 1 Lesión lítica expansiva correspondiente con osteítis fibrosa quística en una TC de pelvis.

2008) se identificaron lesiones de gran tamaño en pala ilíaca, isquion, rama pubiana izquierda, ala sacra y cuello femoral derechos. Ante dichos hallazgos fue intervenido en julio y septiembre de 2009 realizando curetaje y relleno con injerto autólogo así como sustitutos óseos del tercer metacarpiano izquierdo y lesión supraacetabular izquierda. La anatomía patológica fue informada como TCG. Se realizaron controles con TC y RM de tórax y pelvis mostrando aumento de tamaño de las lesiones líticas polilobuladas y expansivas en pelvis (fig. 1), sacro, cuello femoral derecho y L5, con aparición de una nueva lesión en cabeza femoral derecha y 7.^a arco costal izquierdo (fig. 2), cambios que fueron interpretados como progresión tumoral metastásica. Debido a la persistencia del dolor con imposibilidad total para la deambulacion el paciente fue remitido a la Unidad de Tumores Óseos del Hospital Universitario La Paz, donde se revisaron las muestras de anatomía patológica concluyendo que las lesiones óseas eran altamente sugestivas de granulomas reparativos de células gigantes e histológicamente indistinguibles de tumores pardos, por lo que se sugirió descartar hiperparatiroidismo. El paciente fue derivado al Servicio de Endocrinología en noviembre del 2010 donde se amplió el estudio con analítica: calcio total 14 mg/dl, calcio corregido 13,2 mg/dl, calcio iónico 1,72 mmol/L, fosfato 1,9 mg/dl, magnesio 1,86 mg/dl, calciuria 968,60 mg/24 horas, creatinina 0,55 mg/dl, PTHi 535 pg/ml, vitamina D 13 ng/ml. Se realizó TC corporal total que evidenció un nódulo de 1,5 cm de diámetro en el lugar teórico de la paratiroides derecha y gammagrafía de paratiroides con 20 mCi

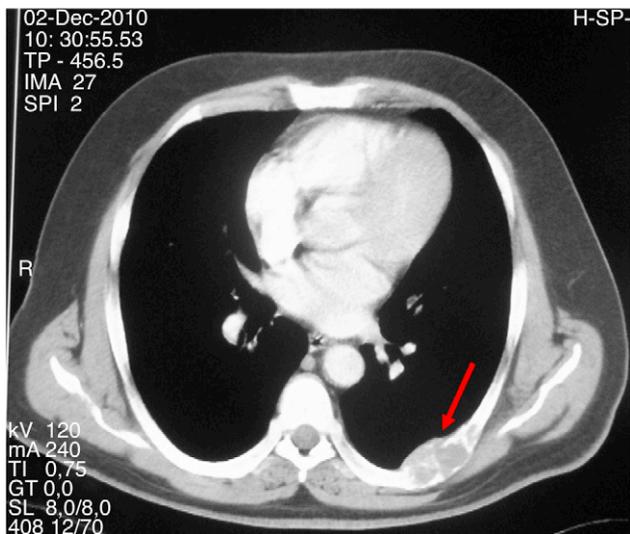


Figura 2 TC que muestra lesión lítica expansiva de contornos lobulados con adelgazamiento de la cortical del 7.º arco costal izquierdo.

de TC 99-sestamibi con hallazgos compatible con adenoma paratiroideo hiperfuncionante derecho. Asimismo, se descartó tanto bioquímica como morfológicamente la presencia de feocromocitoma asociado. Se realizó paratiroidectomía derecha cuya biopsia intraoperatoria fue informada como adenoma de paratiroides. El estudio histopatológico definitivo confirmó la presencia de un adenoma de paratiroides de 4,5 g de peso con dimensiones de 2,2 × 2 × 1,9 cm.

Durante el postoperatorio el paciente presentó hipocalcemia sintomática requiriendo tratamiento con calcitriol y calcio con el que permanece en la actualidad. El paciente continúa seguimiento en el Servicio de Endocrinología, refiriendo importante mejoría sintomática y logrando deambulación con muletas. El estudio genético no encontró mutaciones en el gen MEN-1.

El TCG es un tumor altamente vascularizado que se localiza en las metáfisis o epífisis de los huesos largos o bien en la pelvis, sacro o vértebras². La apariencia radiológica e histológica de los tumores pardos típicos de la OFQ puede simular estrechamente un TCG, como en el caso de nuestro paciente, siendo las manifestaciones clínicas y los resultados de laboratorio (PTHi) los que permiten hacer la diferenciación. Algunos autores^{3,4} han reportado casos de OFQ donde la primera sospecha, basada en la clínica y las imágenes radiológicas, fue la existencia de una enfermedad ósea metastásica secundaria. Sin embargo, en nuestro paciente el diagnóstico de un tumor óseo primario metastásico se había establecido en base a los hallazgos histológicos, mientras que la historia familiar, no especificada en los casos referidos, era congruente con un HP.

Por otro lado, el déficit de vitamina D se detecta frecuentemente en pacientes con HP^{3,5} y se asocia con una exacerbación de la presentación bioquímica y fenotípica de la enfermedad (mayores concentraciones séricas de PTH, grandes adenomas paratiroides y mayor riesgo de fracturas), hecho que podría haber contribuido a la florida clínica de nuestro paciente.

Es conocido que las formas familiares de hiperparatiroidismo son infrecuentes (5%), siendo las causas más frecuentes los síndromes de neoplasia endocrina múltiple (MEN) tipo 1 y 2A, el síndrome hiperparatiroidismo-tumor mandibular (HTP-JT) y el hiperparatiroidismo familiar aislado (FIHP)⁶. En el MEN 1 el hiperparatiroidismo es la presentación más precoz y frecuente (>90%), mientras que en el MEN 2A tiene una presentación tardía con una penetrancia baja. A pesar de que en nuestro paciente el estudio genético para MEN 1 fue negativo, hay que recordar que hasta en un 30% de los casos analizados el resultado puede ser un falso negativo, bien producto de patrones mutacionales en los que estén implicados diferentes regiones del gen o de mutaciones en genes todavía no conocidos que afecten la transcripción o acción de la menina⁷. Este hecho, asociado a la probable aparición asincrónica de distintos aspectos del MEN-1, hace necesario un seguimiento continuo. El MEN 2A es poco probable al no presentar compromiso neoplásico tiroideo ni feocromocitoma. En el diagnóstico diferencial se debería incluir también el HTP-JT por la gran afectación ósea y el gran tamaño del adenoma. El hallazgo final de un carcinoma paratiroideo hubiera apoyado este diagnóstico ya que su aparición es frecuente en el HTP-JT⁸. No obstante, la ausencia de lesiones fibro-óseas mandibulares o maxilares y renales lo hace poco factible. Por último, aunque el FIHP pudiera constituir en algunos casos una variante de otros síndromes hiperparatiroides, no se puede excluir la posibilidad de que mutaciones en genes localizados en loci aún no identificados, diferentes a las descritas en los MEN 1 y 2, y en el HTP-JT, puedan causar este síndrome.

El caso aquí descrito es de interés al ilustrar la importancia de evaluar el metabolismo fosfo-cálcico y la función paratiroidea en todos los pacientes con lesiones óseas, sospechar la existencia de un posible HP en caso de lesiones sugestivas, e indagar acerca del probable componente genético subyacente, a través de la realización de una historia familiar y personal detallada.

Bibliografía

- Ganesan J, Spanier S, Bridge JA. Cytogenetic findings in a case of brown tumor associated with hyperparathyroidism. *Cancer Genet Cytogenet.* 2000;119:165-6.
- Jouan A, Zabraniecki L, Vincent V, Poix E, Fournié B. An unusual presentation of primary hyperparathyroidism: severe hypercalcemia and multiple brown tumors. *Joint Bone Spine.* 2008;75:209-21.
- Aragón C, Carrasco M, Alpañés M, Sanchón R, Antón T, De la Calle H. Osteitis fibrosa cystica as the initial manifestation of primary hyperparathyroidism. *Endocrinol Nutr.* 2009;56:140-2.
- Su AW, Chen CF, Huang CK, Chen PC, Chen WM, Chen TH. Primary hyperparathyroidism with brown tumor mimicking metastatic bone malignancy. *J Chin Med Assoc.* 2010;73:177-80.
- Grey A, Lucas J, Horne A, Gamble G, Davidson JS, Reid IR, et al. Vitamin D repletion in patients with primary hyperparathyroidism and coexistent Vitamin D insufficiency. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005;90:2122-6.
- Carling T. Molecular pathology of parathyroid tumors. *Trends Endocrinol Metabol.* 2001;12:53-8.

7. Sharretts JM, Simonds WF. Clinical and molecular genetics of parathyroid neoplasm. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metabol.* 2010;24:491-502.
8. Sharretts JM, Kebebew E, Simonds WF. Parathyroid cancer. *Semin Oncol.* 2010;37:580-90.

Paola Andrea Parra Ramírez,
Beatriz Lecumberri Santamaría, Cristina Álvarez Escolá y
Luís Felipe Pallardo Sánchez

Servicio de Endocrinología y Nutrición, Hospital Universitario La Paz, Madrid, España
Correos electrónicos: paprch@yahoo.com
(P.A. Parra Ramírez), lecum74@hotmail.com
(B. Lecumberri Santamaría),
calvarez.hulp@salud.madrid.org (C. Álvarez Escolá),
lfpallardo.hulp@salud.madrid.org (L.F. Pallardo Sánchez).
<http://dx.doi.org/10.1016/j.endonu.2012.02.012>

Infiltración linfocitaria progresiva tiroidea en paciente con hepatopatía crónica

Progressive thyroid lymphocytic infiltration in a patient with chronic hepatitis

Se presenta el caso de una mujer de 53 años con antecedentes personales de insuficiencia venosa crónica y cólicos biliares de repetición, que acude por detección de bocio en revisión médica rutinaria. A la exploración destacaba la presencia de bocio difuso grado 3 acompañado de 2 a 4 nódulos bilaterales, duros y adheridos a planos profundos sin adenopatías. No existía dolor a la palpación tiroidea ni otros hallazgos durante el examen físico. En el estudio analítico: enzimas hepáticas: GOT: 69 UI/L; GPT: 53 UI/L; GGT: 360 UI/L; FA: 2429 UI/L. Hormonas tiroideas: TSH: 4,16 μ U/ml; T4L: 1,07 ng/dl. Anticuerpos antitiroideos (anti-tiroglobulina y anti-tiroperoxidasa): negativos. Reactantes de fase aguda: proteína C reactiva: 33,5 mg/l; VSG: 73 mm/h.

Ecografía tiroidea: presencia de 4 nódulos, 2 en cada lóbulo, sólidos e hipocóicos, no vascularizados, de 2 a 5 cm de tamaño, encontrándose el predominante en la porción media del lóbulo derecho con un tamaño de 5 cm. Punción aspiración con aguja fina: punción del nódulo dominante, resultando insuficiente para estudio citológico, por lo que dado el tamaño de los nódulos se remitió a Cirugía Endocrina, encontrándose una masa de consistencia leñosa, marcadamente adherida hacia tejidos adyacentes, lo que impidió resección completa. Anatomía patológica de la pieza quirúrgica. A nivel macroscópico: lóbulo izquierdo: fragmento triangular pardo-blanquecino de 1,5 cm, de consistencia elástica: al corte ausencia tiroides normal.

Lóbulo derecho: fragmento triangular de 1,5 cm de características similares que el izquierdo. Inmunohistoquímica: CD-3 y CD-20: Positividad infiltrado linfocitario disperso.

Cadena ligera Kappa y Lambda: positividad en infiltrado plasmocelular. Citokeratina pan: negativa. Tiroglobulina: positividad para vestigios de folículos tiroideos. A nivel microscópico: los cortes muestran tejido tiroideo de ambos lóbulos extensamente reemplazado por tejido fibroso colagenizado, atrofia marcada de folículos tiroideos y marcado infiltrado inflamatorio mononuclear (fig. 1). TC cuello: disminución de la densidad habitual del parénquima tiroideo de forma difusa, sin invadir tejidos adyacentes. Se estableció, ante estos hallazgos en las pruebas complementarias, el juicio clínico de tiroiditis de Riedel.

Paralelamente al estudio tiroideo, debido a episodios repetidos de cólicos biliares, cólicos nefríticos e infecciones urinarias, acompañados de claudicación intermitente e insuficiencia venosa crónica, se documentó a través del servicio de Medicina Interna un TC abdomino-pélvico donde se evidenció la presencia de trombosis portal con abundantes varices esofágicas y colaterales peridiafragmáticas, periesplénicas y pericolónicas; esplenomegalia moderada y pequeño quiste esplénico; atrofia renal derecha, fibrosis sistema excretor intrarrenal y atrapamiento uréter derecho; fibrosis retroperitoneal y presacra periaórtica distal y en torno a los vasos ilíacos con obstrucción completa venas ilíacas y colaterales a través de venas gonadales prominentes (fig. 2).

En cuanto a la afectación hepática, se evidenció la presencia de cirrosis biliar (actualmente estadio A 5-6) con trombosis portal aún hoy presente, rechazando anticoagulación debido a la presencia de 2 episodios de hemorragia digestiva alta y melenas secundarias a rotura de varices esofágicas que requirieron ingreso hospitalario.

Ante estos hallazgos, se pautó tratamiento con prednisona (a razón de 40 mg/24h de forma cíclica) y tamoxifeno (a razón de 20 mg/día), objetivando a los 2 años mediante ecografía de tiroides reducción significativa del tamaño de los nódulos tiroideos (pasando a ser subcentimétricos), mejoría ostensible de los datos de fibrosis de la TC, y aparición de hipotiroidismo subclínico que requirió tratamiento con levotiroxina 50 mcg/día. Llamó la atención el descenso hasta la normalización total de parámetros de colestasis tras el inicio de tratamiento con glucocorticoides y tamoxifeno.

Actualmente, solo persiste el tratamiento con levotiroxina 75 mcg/día, no requiriendo tratamiento con glucocorticoides ni tamoxifeno.

La enfermedad de Riedel, también denominada fibroesclerosis tiroidea o tiroiditis fibrosante, es una enfermedad inflamatoria crónica del tiroides, caracterizada por la sustitución del parénquima glandular por tejido fibroso, extendiéndose a estructuras adyacentes. El infiltrado inflamatorio es un conglomerado de linfocitos T, B, macrófagos, eosinófilos y proteínas extracelulares. Su incidencia y prevalencia son bajas, estimándose esta última en torno al 0,05% de las tiroidectomías, siendo 4 veces más frecuente en mujeres, en edades comprendidas entre los 30 y 50 años¹.

Existe una gran controversia respecto a su etiología, adoptándose en la actualidad 2 corrientes diferentes: por un lado, la que defiende que obedece a un proceso autoinmunitario, tratándose de una variante de la tiroiditis de Hashimoto o el último estadio de la tiroiditis de De Quer-