

Función paratiroidea en el autotrasplante paratiroideo subcutáneo preesternal en el hiperparatiroidismo secundario

Miguel Echenique^a, José Antonio Amondarain^b y Fernando Vidaur^c

^aDepartamento de Cirugía. Universidad del País Vasco. San Sebastián. Guipúzcoa.

^bDepartamento de Cirugía. Hospital Donostia. San Sebastián. Guipúzcoa.

^cServicio de Nefrología. Hospital Donostia. San Sebastián. Guipúzcoa. España.

Resumen

Introducción. Se ha estudiado la función del tejido paratiroideo trasplantado subcutáneamente.

Pacientes y método. Se ha estudiado a 13 pacientes sobre una población en diálisis total de 187 (6,95%) pacientes. Se realizó paratiroidectomía total y autotrasplante subcutáneo preesternal.

Resultados. Descendió el valor de hormona paratiroidea a las 24 h en todos los casos. Se observan concentraciones valorables de hormona paratiroidea a partir de la quinta semana postrasplante en todos los casos.

Conclusiones. El trasplante paratiroideo subcutáneo preesternal es una alternativa válida y funcional en el tratamiento del hiperparatiroidismo secundario.

Palabras clave: Hiperparatiroidismo secundario. Paratiroides. Trasplante.

PARATHYROID FUNCTION IN PRESTERNAL SUBCUTANEOUS PARATHYROID AUTOTRANSPLANTATION IN SECONDARY HYPERPARATHYROIDISM

Introduction. To study the function of subcutaneously transplanted parathyroid tissue.

Patients and method. Of 187 patients undergoing hemodialysis, 13 patients (6.95%) were studied. Total parathyroidectomy with presternal subcutaneous autotransplantation was performed.

Results. In all patients, PTH levels at 24 hours were decreased. From the fifth week after transplantation PTH levels were clearly detectable in all patients.

Conclusions. Presternal subcutaneous parathyroid transplantation is a valid and functional alternative in the treatment of secondary hyperparathyroidism.

Key words: Secondary hyperparathyroidism. Parathyroid. Transplantation.

Introducción

La hemodiálisis ha supuesto una enorme mejora en la supervivencia de los enfermos afectados de insuficiencia renal crónica, si bien a costa del desarrollo de numerosas complicaciones evolutivas. Los mecanismos últimos de la hiperfunción paratiroidea en pacientes siguen siendo en gran parte desconocidos. Tres factores principales son objeto de controversia en el momento actual: la hipocalcemia, las bajas tasas de calcitriol y la hiperfosfate-mia¹. Sea cual fuere el mecanismo último, el efecto subsi-

guiente es la hipertrofia de las células paratiroideas, seguida de proliferación celular². El aumento de tamaño glandular paratiroideo es el elemento fundamental causante de la hipersecreción de hormona paratiroidea³. El crecimiento suele ser de tipo monoclonal por mutación genética en alguno de los nódulos de proliferación. El control médico, aunque sea rigurosamente llevado, suele fracasar en el control de este proceso⁴, con el riesgo subsiguiente de la aparición de complicaciones evolutivas. El tiempo medio de diálisis continúa creciendo y de ello se sigue que un mayor número de pacientes necesitan paratiroidectomía.

Varias son las técnicas empleadas en la actualidad desde los trabajos de Wells et al⁵:

1. Paratiroidectomía subtotal⁶.
2. Paratiroidectomía total⁷.
3. Paratiroidectomía total con autotrasplante cervical.
4. Paratiroidectomía total con autotrasplante antebra-quial muscular.

Correspondencia: Miguel Echenique Elizondo.
Departamento de Cirugía. Universidad del País Vasco.
Unidad Docente de Medicina de San Sebastián.
Paseo Dr. Beguiristain, 105. 20014 San Sebastián. España.
Correo electrónico: gepecelm@sc.ehu.es

Manuscrito recibido el 23-7-2003 y aceptado el 14-11-2003.

5. Paratiroidectomía total con autotrasplante subcutáneo antebraquial⁸, abdominal⁹ o preesternal¹⁰.

6. Paratiroidectomía total sin autotrasplante defendida para pacientes no candidatos a trasplante renal¹¹.

Cada uno de los procedimientos se encuentra gravado por problemas evolutivos: falta de función, recidiva o dificultad reoperatoria ulterior¹². No obstante, para evitar estos problemas, se ha realizado en algunos centros el trasplante subcutáneo, bien antebraquial, abdominal o preesternal, si bien continúan persistiendo dudas sobre la viabilidad del tejido paratiroideo así trasplantado. En el presente estudio pretendemos valorar la funcionalidad del tejido trasplantado a nivel subcutáneo¹³ y si éste permite evitar las complicaciones anteriormente descritas, incluso cuando se realiza en otras localizaciones¹⁴.

El objetivo del presente trabajo es intentar demostrar la función del tejido paratiroideo trasplantado a nivel subcutáneo preesternal mediante determinaciones seriadas de hormona paratiroidea (PTH)¹³ y que permita evitar las complicaciones descritas, sobre todo en el tejido muscular antebraquial¹⁴, y comprobar que el implante preesternal, dada la facilidad para que se realice en el curso de la paratiroidectomía, sea más fácil de comprobar en caso de recidiva en el seguimiento a largo plazo.

Pacientes y método

Hemos analizado los valores de PTH, tanto de forma preoperatoria como postoperatoria, en 13 pacientes de una población en diálisis total de 187 (5,34%) pacientes (tabla 1) y que desarrollaron hiperparatiroidismo secundario con indicación quirúrgica (tabla 2).

Dichos pacientes fueron intervenidos entre octubre de 2002 y octubre de 2003. La técnica operatoria empleada fue la misma para todos y fue efectuada por el mismo cirujano. A todos ellos se les practicó una paratiroidectomía total. Veinte fragmentos de 1 mm³ se colocaron en disposición subcutánea preesternal, en posición fácilmente identificable en caso de recidiva.

Hemos procedido a analizar los datos de la PTH preoperatoria y sus valores tras el trasplante subcutáneo preesternal a intervalos de 24 h y 1, 5, 15, 30 y semanas, en cuanto fue posible (tabla 3).

Las hipótesis del trabajo han sido determinar:

1. Las indicaciones y resultados de la paratiroidectomía total de esta serie en el tratamiento del hiperparatiroidismo secundario complicado.
2. La viabilidad y funcionalidad del tejido paratiroideo trasplantado a nivel subcutáneo preesternal.
3. Servir de base a un seguimiento a largo plazo de estos pacientes con el fin de determinar la recidiva del paratiroidismo secundario que se realizará mediante control clínico, analítico y gammagráfico.

Resultados

La causa de indicación quirúrgica por fracaso del tratamiento médico en el control del hiperparatiroidismo secundario ha sido: prurito en 7 pacientes, dolores óseos en 4, fractura en uno y valores elevados de PTH no controlable (> 500 pg/ml) en 13 pacientes (tabla 2).

En los 13 casos aquí estudiados, la paratiroidectomía total ha supuesto el descenso a valores indetectables de la PTH a las 24 h (fig. 1). A partir de una semana comienzan a observarse valores plasmáticos cuantificables de PTH que son claramente demostrables a partir de la

TABLA 1. Pacientes intervenidos. Población total en hemodiálisis

Indicaciones de paratiroidectomía	N	%
Pacientes en diálisis	187	
Hiperparatiroidismo	13	6,95

TABLA 2. Indicaciones de paratiroidectomía

	N
Prurito	7
Dolores óseos	4
Fractura	1
PTH > 500 pg/ml	13

PTH: hormona paratiroidea.

quinta semana en todos los casos (fig. 2). Este dato temporal puede ser considerado como adecuado para valorar la funcionalidad del injerto.

Discusión

El trasplante paratiroideo tras la paratiroidectomía total, en cualquiera de sus variantes, es un procedimiento ampliamente aceptado en el tratamiento de las complicaciones evolutivas del hiperparatiroidismo secundario (HPTS)¹⁵. Éstas se han descrito, con resultados variables según las series recogidas, como falta de funcionalidad tras el trasplante así como persistencia o recidiva del HPTS, que constituyen un problema frecuente para todos los cirujanos experimentados. Tanto si se realiza una paratiroidectomía total con autotrasplante como una paratiroidectomía subtotal, todas las glándulas deben ser expuestas. En estudios autopsicos, el número de glándulas ha sido variable; además, su distribución ectópica complica aún más el problema^{16,17}. Se ha descrito que un 13% de los pacientes tiene una o más glándulas supernumerarias, y se han llegado a describir hasta 8 glándulas en un mismo paciente¹⁸. Por ello, incluso algunos autores han recomendado la extirpación del timo y la apertura de la celda carotídea asociada, con lo que aumenta notablemente la manipulación cervical. Las glándulas ectópicas son las causantes de hasta un 3% de las reintervenciones en el hiperparatiroidismo primario. Si extrapolamos esta frecuencia a todos los pacientes, es posible que, debido a ello, la prevalencia de glándulas ectópicas —una o más— en pacientes urémicos sea de una proporción considerable. La disposición ectópica de éstas, incluso en el mediastino, puede ser determinada mediante estudio preoperatorio de localización con una gammagrafía con ^{99m}Tc-sestamibi, con el fin de evitar una exploración quirúrgica incompleta. Todo ello puede resultar fundamental en el HPTS, en el que la extirpación total del tejido paratiroideo es fundamental¹⁹.

En el HPTS, debido a la insuficiencia renal crónica, resulta insatisfactoria la paratiroidectomía total por persistencia o recidiva en un 10-20% de los casos, según las series^{20,21}. En estos casos, el éxito de la cirugía depende de la correcta identificación y extirpación de "todo" el tejido paratiroideo anormal²². En el HPTS, la causa funda-

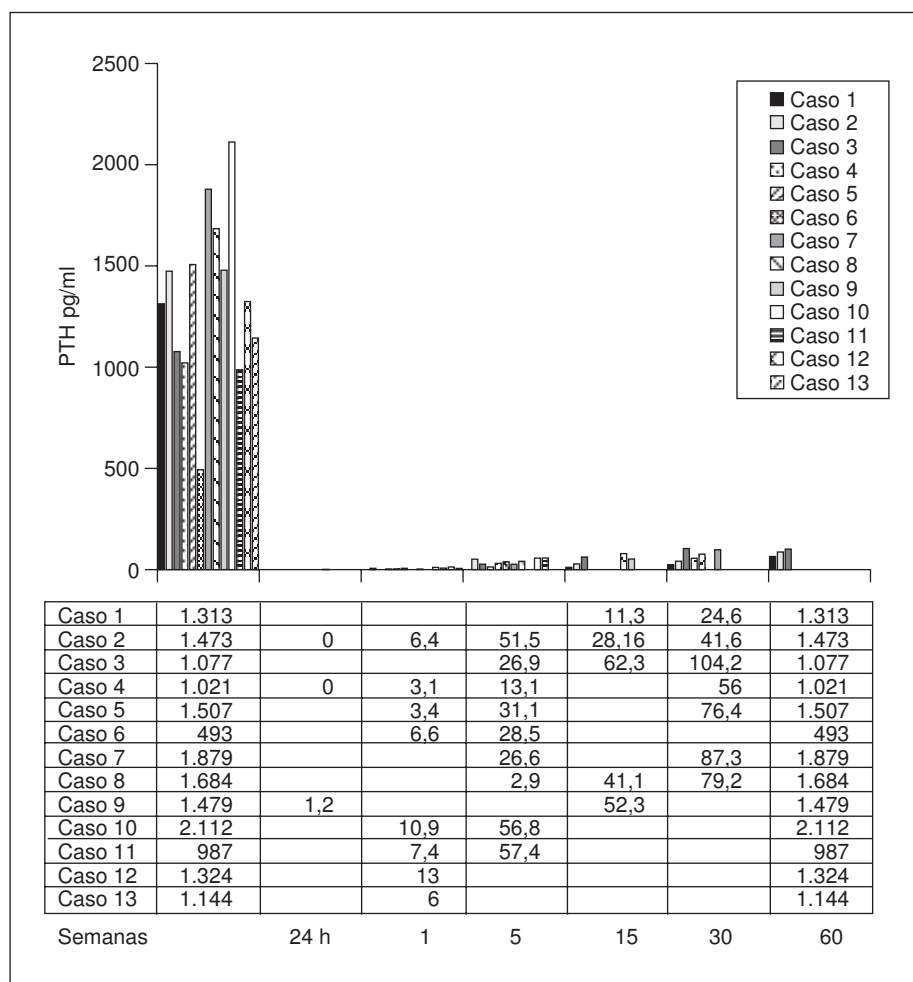


Fig. 1. Evolución de valores de la hormona paratiroidea (PTH).

mental de esta persistencia y/o recidiva es la falta de identificación adecuada de todo el tejido paratiroideo anormal, que se manifiesta clínicamente por las elevaciones de la PTH al cabo de algunos meses de la cirugía y cuyo origen puede estar en el tejido trasplantado, cuando ésta es la técnica empleada, o en tejido paratiroideo no eliminado en su localización anatómica habitual.

Un estudio reciente ha descrito resultados positivos con el empleo del trasplante subcutáneo¹³. Creemos que la implantación subcutánea preesternal ofrece las siguientes ventajas:

1. Basta con la confección de un único campo quirúrgico (figs. 3 y 4).
2. El cuerpo esternal es la frontera posterior, y en caso de recidiva, la proliferación se hace hacia el exterior y puede ser clínicamente evidente.
3. El tejido subcutáneo en esta región es escaso y no se encuentra sometido a variaciones de espesor que puedan alterar la disposición de los fragmentos injertados.
4. En el caso previsto de recidiva, su exéresis estaría enormemente facilitada.

El tejido trasplantado puede experimentar un proceso de crecimiento tumoral²³ ya descrito en casos iniciales

de empleo de esta técnica y demostrable, en ocasiones, mediante simple exploración clínica²⁴. Cuando se cumplen los criterios de recidiva del hiperparatiroidismo secundario y localizamos su origen, es necesario conocer el grado de extensión e infiltración del tejido paratiroideo en su proceso de proliferación para evitar las resecciones iterativas e incompletas. Somos conscientes del grado de dificultad que encierra la identificación correcta de tejido paratiroideo hiperplásico cuando infiltra estructuras anatómicas diferentes. Otras veces puede infiltrar las estructuras antebraquiales musculares, lo que hace que las intervenciones iterativas se sigan de una impotencia funcional, como hemos observado, y de la recidiva o persistencia del cuadro de hiperparatiroidismo, a pesar de varias actuaciones quirúrgicas, así como de la imposibilidad de identificar y eliminar el tejido paratiroideo trasplantado que ha infiltrado en su crecimiento el tejido muscular en el que hemos efectuado el trasplante (fig. 3)²⁵. Es esencial, en estos casos, determinar el lugar y la razón de la recidiva: cervical y/o antebraquial. La maniobra de compresión neumática de Casanova²⁶ es útil en la diferenciación en caso de que el tejido causante de la hipersecreción sea el trasplantado al antebrazo, ya que permite determinar su lateralidad. Asimismo, en algu-

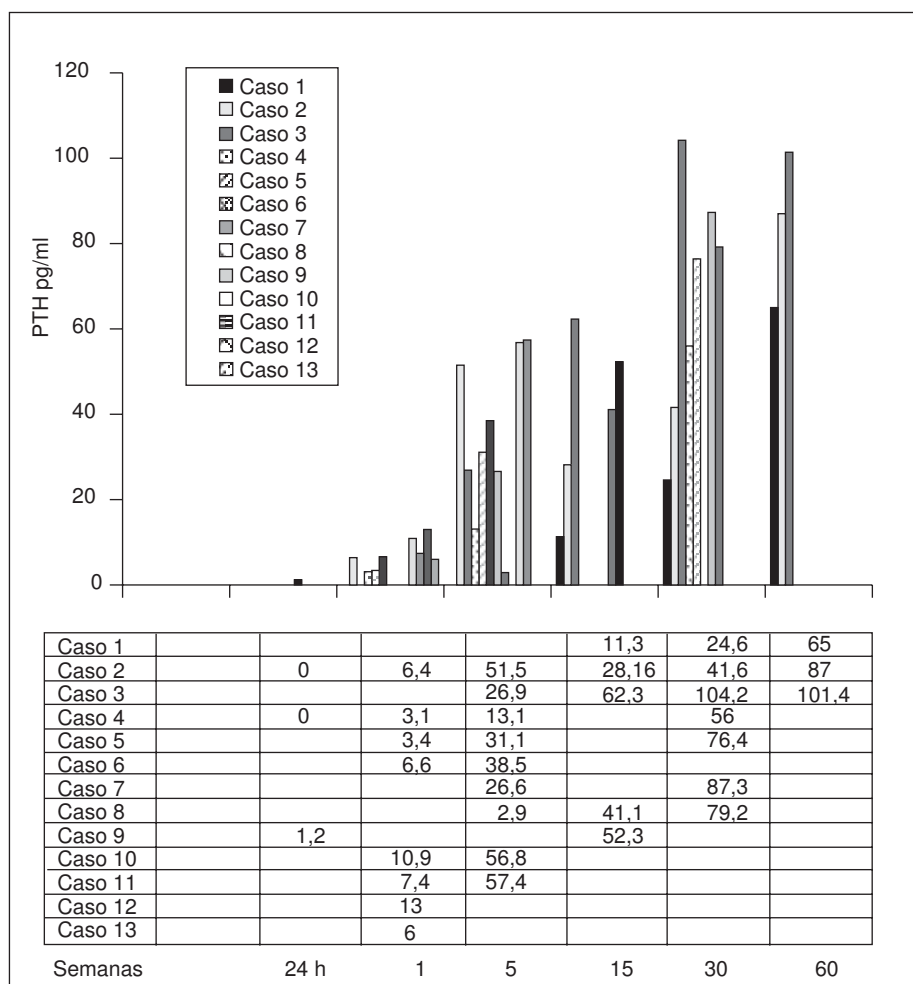


Fig. 2. Recuperación temporal postoperatoria de los valores de hormona paratiroidea (PTH).

nos centros se emplea la valoración de los valores venosos de hormona paratiroidea intacta en ambas extremidades, con un criterio de positividad cuando la relación es superior al cociente 1,5/1.

Las tasas de mortalidad de la intervención no son despreciables, del 3-4%, al tratarse de pacientes que llevan años en diálisis, con enfermedades cardíacas asociadas y disfunción cardiorrespiratoria. Además, la reintervención en áreas cervicales exhaustivamente exploradas mediante cirugía entraña un potencial riesgo lesional añadido elevado²⁷.

Algunos autores recomiendan realizar estudios de localización previos en el paratiroidismo secundario. Nosotros creemos que no son necesarios, toda vez que hemos de abordar la totalidad del tejido paratiroideo. Tendrían su indicación en casos de persistencia y/o recidiva del hiperparatiroidismo y para determinar su razón y topografía. La gammagrafía de sustracción con ²⁰¹Talio-^{99m}Tc se empleó con entusiasmo inicialmente en estos estudios de localización en el HPTS y en el HPT primario²⁸. Su sensibilidad, no obstante, se encontraba en un 50%. Actualmente, el empleo de la técnica con ^{99m}Tc-sestamibi-¹²³I (fig. 5) se ha valorado positivamente por su especificidad para adenomas, pero mucho menos para la hiperplasia²⁹. La

adición de la tomografía computarizada por emisión de fotones simples parece mejorar la localización espacial, pero las tasas de identificación en cuanto a sensibilidad se encuentran en torno al 70%. Se ha descrito una nueva técnica de sustracción de imágenes con ^{99m}Tc-sestamibi-¹²³I con resultados que elevan la sensibilidad al 96% y la especificidad al 80%^{30,31}. La adición del trazador tiroideo permite una delineación tiroidea y su ulterior sustracción incrementa la sensibilidad, tanto en el hiperparatiroidismo primario como en el secundario. La captación de ^{99m}Tc-sestamibi ofrece, además, un análisis de la función glandular³². Se está estudiando actualmente la relación entre la captación de ^{99m}Tc-sestamibi, la capacidad secretoria, la disminución de la inmunotinción de los receptores de sensores de calcio y las características tisulares que determinen un largo crecimiento.

En pacientes trasplantados en los que el HPTS cede, la persistencia de captación en una o varias glándulas y los valores elevados de PTH pueden ser orientativos de su evolución hacia un hiperparatiroidismo terciario, cuyo abordaje puede ser más selectivo en cuanto al número de glándulas a extirpar sobre la base de estos conocimientos anatómicos y funcionales proporcionados por los isótopos radiactivos.



Fig. 3. Preparación del campo operatorio.

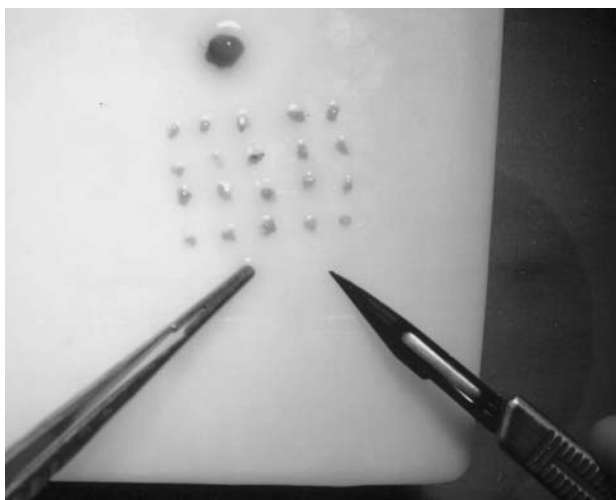


Fig. 4. Preparación de fragmentos para el trasplante.

Teniendo en cuenta la controversia actual sobre la funcionalidad del tejido paratiroideo trasplantado subcutáneamente, los datos de que disponemos permiten concluir:

1. El trasplante subcutáneo de tejido paratiroideo en cantidades adecuadas parece ser una alternativa válida y funcional.

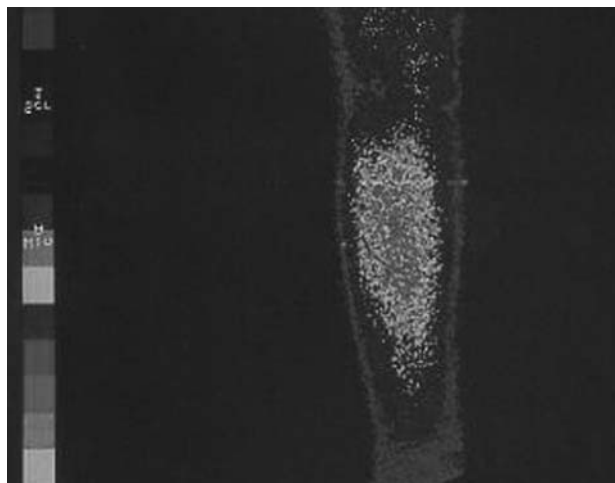


Fig. 5. Gammagrafía con ^{99m}Tc-sestamibi. Recidiva e infiltración antebraquial masiva en un trasplante paratiroideo muscular.

2. La determinación postoperatoria de PTH señala que la funcionalidad del injerto es adecuadamente valorable a partir de la quinta semana.

3. El implante subcutáneo preesternal es fácilmente abordable en caso de recidiva del cuadro y no se acompaña de la infiltración de las estructuras musculares.

4. Una serie más amplia y con un seguimiento más prolongado creemos que reforzará estas conclusiones.

Bibliografía

1. Slatopolsky E, Delmez JA. Pathogenesis of secondary hyperparathyroidism. *Am J Kidney Dis* 1994;23:229-36.
2. Parfitt AM. The hyperparathyroidism of chronic renal failure: a disorder of growth. *Kidney Int* 1997;52:3-9.
3. Tominaga Y, Tanaka Y, Sato Nagasaka T, Tagaki H. Histopathology, pathophysiology and indications for surgical treatment of renal hyperparathyroidism. *Sem Surg Oncol* 1997;13:78-86.
4. Fuguakwa M, Kurokawa K. Pathogenesis and medical treatment of secondary hyperparathyroidism. *Sem Surg Oncol* 1997;13:73-7.
5. Wells SA Jr, Gunnells JC, Shelburne JD, Schneider AB, Sherwood LM. Transplantation of parathyroid glands in man: clinical indications and results. *Surgery* 1975;78:34-44.
6. Gagne ER, Urena P, Leite-Silva S, Zingraff J, Chevalier A, Sarfati E, et al. Short- and long-term efficacy of total parathyroidectomy with immediate autografting compared with subtotal parathyroidectomy in hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol* 1992;3:1008-17.
7. Ockert S, Willeke F, Richter A, Jonescheit J, Schnuelle P, Van der Woude F, et al. Total parathyroidectomy without autotransplantation as a standard procedure in the treatment of secondary hyperparathyroidism. *Langenbecks Arch Surg* 2002;387:204-9.
8. Monchik JM, Bendinelli C, Passero MA Jr, Roggin KK. Subcutaneous forearm transplantation of autologous parathyroid tissue in patients with renal hyperparathyroidism. *Surgery* 1999;126:1152-8.
9. Chou FF, Chan HM, Huang TJ, Lee CH, Hsu KT. Autotransplantation of parathyroid glands into subcutaneous forearm tissue for renal hyperparathyroidism. *Surgery* 1998;124:1-5.
10. Kinnaert P, Salmon I, Decoster-Gervy C, Bergman P, Hooghe L, De Pauw L, et al. Total parathyroidectomy and presternal subcutaneous implantation of parathyroid tissue for renal hyperparathyroidism. *Surg Gynecol Obstet* 1993;176:135-8.
11. Dubost C, Druke T, Jeaneau PL, Zingraff J, Crosnier J. Secondary hyperparathyroidism: subtotal parathyroidectomy versus total parathyroidectomy with parathyroid autotransplantation. *Nouv Presse*

- Med 1980;9:2709-13.
12. Zaraca F, Mazzaferro S, Catarci M, Saputelli A, Alo P, Carboni M. Prospective evaluation of total parathyroidectomy and autotransplantation for the treatment of secondary hyperparathyroidism. *Arch Surg* 1999;134:68-72.
13. Kinnaert P, Salmon I, Decoster-Gervy C, Vienne A, De Pauw L, Hooghe L, et al. Long-term results of subcutaneous parathyroid grafts in uremic patients. *Arch Surg* 2000;135:186-90.
14. Hidai H, Chiba T, Takagi Y, Mori T, Taniguchi T, Hyodo T. Percutaneous autotransplantation of parathyroid tissue into the forearm muscles. *Surg Today* 1998;28:114-6.
15. Skinner KA, Zuckerbraun L. Recurrent secondary hyperparathyroidism. An argument for total parathyroidectomy. *Arch Surg* 1996;131:724-7.
16. Donckier V, Decoster-Gervy C, Kinnaert P. Long-term results after surgical treatment of renal hyperparathyroidism when fewer than four glands are identified at operation. *J Am Coll Surg* 1997;184:70-4.
17. Ackerstrom G, Malmeus J, Gergström R. Surgical anatomy of human parathyroid glands. *Surgery* 1984;95:14-21.
18. Hines OJ, Gordon HE. Secondary hyperparathyroidism in a patient with eight parathyroid glands. *J Clin Endocrinol Metab* 1998;83:2384-6.
19. Kostakis A, Vaiopoulos G, Konstantopoulos K, Zavos G, Bocos I, Sgouromalis S. Parathyroidectomy in the treatment of secondary hyperparathyroidism in chronic renal failure. *Int Surg* 1997;82:85-6.
20. Rothmund M, Wagner P. Reoperations for recurrent and persistent secondary hyperparathyroidism. *Ann Surg* 1988;207:310-4.
21. Chou FF, Lee CH, Chen HY, Chen JB, Hsu KT, Sheen-Chen SM. Persistent and recurrent hyperparathyroidism after total parathyroidectomy with autotransplantation. *Ann Surg* 2002;235:99-104.
22. Kessler M, Avila JM, Renoult E, Mathieu P. Reoperation for secondary hyperparathyroidism in chronic renal failure. *Transplant* 1991;6: 176-9.
23. Hampl H, Steinmuller T, Stabell U, Klingenberg HJ, Schnoy N, Neuhaus P. Recurrent hyperparathyroidism after total parathyroidectomy and autotransplantation in patients with long-term hemodialysis. *Miner Electrolyte Metab* 1991;17:256-60.
24. Frei U, Klempa I, Schneider M, Scheuermann EH, Koch KM. Tumor-like growth of parathyroid autografts in uremic patients. *Proc Eur Dial Transplant Assoc* 1981;18:548-55.
25. Ohta H, Komibuchi T, Nishimura M, Nishimura K, Nagao Y, Watanabe H, et al. ^{99m}Tc-MIBI accumulation in the parathyroid autograft in a patient with recurrent hyperparathyroidism. *Ann Nucl Med* 1996;10:247-9.
26. Casanova D, Sarfati E, De Francisco A, Amado JA, Arias M, Dubost C. Secondary hyperparathyroidism: diagnosis and site of recurrence. *World J Surg* 1991;15:546-9.
27. Cattani P, Halimi B, Aidan K, Billotey C, Tamas C, Drüeke TB, et al. Reoperation for secondary uremic hyperparathyroidism: are technical difficulties influenced by initial surgical procedure? *Surgery* 2000;127:562-5.
28. Adalet I, Hawkins T, Clark F, Wilkinson R. Thallium-Technetium-substraction scintigraphy in secondary hyperparathyroidism. *Eur J Nucl Med* 1994;21:509-13.
29. Martínez Pérez E, Larrañaga F, Serrano PA. Utilidad de las diferentes técnicas de localización en el hiperparatiroidismo. *Cir Esp* 1999;66:6168.
30. Piga M, Bolasco P, Satta L, Altieri P, Loi G, Nicolosi A, et al. Double phase parathyroid technetium-99m-MIBI scintigraphy to identify functional autonomy in secondary hyperparathyroidism. *J Nucl Med* 1996;37:565-9.
31. Hindie E, Ureña P, Jeanguillaume C, Mellièr D, Berthelot JM, Menoyo-Calonge V, et al. Preoperative imaging of parathyroid glands with technetium-99m-labelled sestamibi and iodine-123 subtraction scanning in secondary hyperparathyroidism. *Lancet* 1999;353: 2200-4.
32. Thelen MH, Kuwert T, Lerch H, Witting C, Winterberg B, Schober O. Double-phase Tc-99m MIBI scintigraphy in secondary hyperparathyroidism relapsing after parathyroidectomy and removal of a parathyroid autograft. *Clin Nucl Med* 1996;21:609-11.