

## CARTAS CIENTÍFICAS

### Una causa rara de hipercalcemia: carcinoma sincrónico de dos paratiroides en el contexto del síndrome de hiperparatiroidismo familiar-tumor mandibular

### An uncommon cause of hypercalcemia: synchronous carcinoma of two parathyroids in the context of hyperparathyroidism-jaw tumor syndrome

Hasta un 5% de los hiperparatiroidismos primarios (HPT) son hereditarios. La importancia de diagnosticar este tipo de HPT radica en que tienen presentaciones y asociaciones especiales y requieren, por tanto, aproximaciones especiales.



**Figura 1** Lesión osteolítica correspondiente al fibroma osificante en la porción horizontal izquierda de la mandíbula, visto en la radiografía simple de cráneo (arriba, flecha) y en la ortopantomografía (abajo). Además se aprecia ausencia de lámina dura de los dientes.

Varón de 27 años remitido por el hallazgo de calcio de 15,6 mg/dl en estudio por astenia, anorexia, pérdida de peso y disminución de 5 cm en la talla, acompañados en los últimos meses de dolor lumbar. Había sido estudiado por presentar una lesión mandibular indolora de meses de evolución, cuya biopsia era descrita como «lesión fibro-ósea del maxilar» (fig. 1). Entre los antecedentes familiares destacaba que una tía de su madre estaba operada de tiroides y las paratiroides, y que dos primos de su madre habían sido intervenidos de HPT (uno de ellos operado también de un tumor mandibular). Ni su madre ni ningún otro familiar de la línea materna estaban diagnosticados de HPT. Presentaba cifosis dorsal, lordosis lumbar y una tumoración dura de más de 3 cm en la región laterocervical derecha, que se extendía retroesternalmente. En la tabla 1 se ven los hallazgos analíticos al ingreso. Se instauró tratamiento con sueroterapia y, posteriormente, diuréticos de asa, y 2 dosis de ácido zolendróico (4 mg i.v, diluidos en 10 ml de suero fisiológico, pasados en 15 min), manteniendo niveles de calcio alrededor de 12 mg/dl. Se realizaron los siguientes estudios complementarios:

1. Ecografía cervical: tumoración hipocogénica polilobulada de 4,5 × 3 × 2,6 cm laterocervical derecha. Adyacente al lóbulo tiroideo izquierdo, otra imagen nodular de 1 cm de diámetro. Ambas lesiones eran altamente sugestivas de adenomas paratiroides, sin poder descartarse la posibilidad de carcinoma.
2. Tomografía computarizada cérvico toraco abdominal: signos de HPT avanzado con gran osteopenia, múltiples aplastamientos vertebrales y fracturas patológicas en las

**Tabla 1** Hallazgos analíticos al ingreso

Parámetro	Resultado	Concentraciones Normales
Calcio	15,6 mg/dl	8,1–10,4 mg/dl
Fósforo	2,4 mg/dl	2,7–4,4 mg/dl
Proteínas totales	6,4 g/dl	6,0–8,0 g/dl
Fosfatasa alcalina	4.665 UI/l	91–258 UI/l
Urea	60 mg/dl	10–50 mg/dl
Creatinina	1,38 mg/dl	0,6–1,2 mg/dl
Calcio en orina 24 h	826,5 mg/24 h	100–320 mg/24 h
PTHi	2.280 pg/ml	9–78 pg/ml

PTHi: paratirina.

costillas. Litiasis renal bilateral, sin evidencia de masas renales.

- Serie ósea: lesión osteolítica en la mandíbula. Múltiples fracturas costales y del esternón, con engrosamiento de la pleura subyacente y esclerosis del esqueleto torácico. Esclerosis irregular de los bordes superior e inferior de los cuerpos vertebrales («vértebra en jersey de rugby») y acuñaamiento de múltiples vértebras dorsales y lumbares. Osteopenia en sal y pimienta del esqueleto pélvico y femoral proximal.
- Densitometría ósea: Z score -2,46 en columna lumbar; Z score -3,59 en cuello femoral.

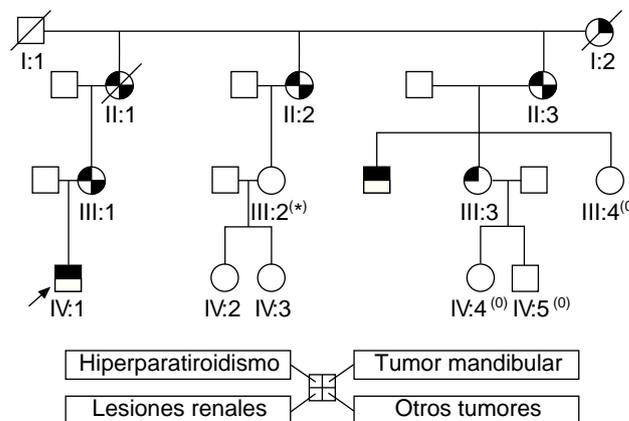
Fue sometido a tiroidectomía total más paratiroidectomía subtotal (paratiroides inferior derecha e inferior izquierda). Se confirmó la existencia de un carcinoma en la paratiroides (CP) inferior derecha de 5 × 4 × 3 cm con infiltración de tejidos blandos adyacentes, sin evidencia de metástasis en ganglios regionales cervicales, así como un segundo CP en la glándula inferior izquierda, de 0,8 cm. No se evidenció la presencia de patología tiroidea.

En el postoperatorio presentó hipocalcemia sintomática y prolongada de difícil control, en relación con el síndrome del hueso hambriento, a pesar del tratamiento con dosis altas de calcio y vitamina D. Transcurridos 18 meses desde la intervención el paciente tenía calcemias normales pero seguía precisando tratamiento con calcio y vitamina D, aunque las dosis se fueron reduciendo progresivamente.

El paciente fue diagnosticado de HPT por CP en el contexto de un síndrome de HPT familiar tumor mandibular. El estudio genético del caso índice detectó una mutación heterocigota en el exón 2 del gen HRPT2 (c.165C>A p.Tyr55X), ya descrita y que puede ser considerada como responsable de la enfermedad. El estudio de los familiares nos permitió identificar a varios miembros afectados de HPT y de algún otro tumor benigno (ningún fibroma osificante ni lesión renal), hasta ese momento asintomáticos. En varios familiares asintomáticos el estudio genético está pendiente en el momento actual, porque residen en el extranjero. La historia clínica nos permitió realizar el árbol de la figura 2.

Hasta un 5% de los HPT son hereditarios y se presentan en el contexto de síndromes endocrinológicos (neoplasia endocrina múltiple [MEN]1, MEN2A y el síndrome del HPT familiar tumor mandibular [HPT-JT]) o en forma de HPT hereditario aislado.

El HPT-JT (tumor mandibular) es un trastorno autosómico dominante de penetrancia incompleta, caracterizado por desarrollar tumores paratiroides (con frecuencia, adenomas atípicos o carcinomas), lesiones fibro óseas (fibroma osificante) de la mandíbula o el maxilar, y una variedad de lesiones renales (enfermedad poliquistica, hamartomas, tumor de Wilms). Solo se han descrito unas pocas familias afectas de este síndrome. El curso clínico del HPT es más agresivo que el del HPTP esporádico y frecuentemente se afectan más de una glándula paratiroides, de modo sincrónico o asincrónico. Algunos autores han descrito una penetrancia baja del HPT entre las mujeres portadoras<sup>1</sup>, hecho que no se confirma en la familia aquí descrita. Se ha sugerido que la determinación de la calcemia puede no tener una sensibilidad del 100% para detectar la presencia de patología paratiroidea en los portadores de esta



**Figura 2** Árbol genealógico. La flecha identifica el caso índice. Las líneas cruzadas identifican a los miembros que han fallecido. (\*): pendiente de resultado de estudio genético. (°): pacientes no estudiados, residentes en el extranjero. II: 1) Adenosarcoma endometrial. II: 2) Carcinoma papilar de tiroides; carcinoma ductal infiltrante de mama; carcinoma basocelular; miomas uterinos. II: 3) Hiperplasia nodular de tiroides. III: 1) Adenoma paratiroideo atípico; hiperplasia nodular de tiroides. III: 3) Carcinoma papilar de tiroides. IV: 1) Dos carcinomas paratiroides.

mutación, puesto que se han descrito casos de adenomas atípicos y carcinomas paratiroides en sujetos normocalcémicos<sup>2</sup>. El tratamiento quirúrgico del HPT en este contexto puede consistir en la resección de la/s glándula/s claramente aumentadas de tamaño, si bien se recomienda explorar las 4 paratiroides<sup>3</sup>. Si se sospechase la presencia de un carcinoma se ha recomendado la realización de resección en bloque más lobectomía ipsilateral más resección de los tejidos adyacentes<sup>4</sup>. Hasta un tercio de los pacientes tienen fibromas osificantes de mandíbula, que aparecen generalmente en la adolescencia, son histológicamente distintos de los tumores pardos del HPT y no desaparecen tras la curación del HPT. Además de la asociación con lesiones renales (hamartomas, quistes renales y tumor de Wilms), se ha sugerido que otros tumores (pólipos uterinos, adenocarcinoma de colon, carcinoma papilar de tiroides y adenomas tiroideos) pueden formar parte del síndrome HPT-JT<sup>5</sup>. De hecho nosotros encontramos en nuestros pacientes una alta incidencia de otros tipos de tumores. También se ha descrito la asociación de tumores no paratiroides benignos y malignos (cáncer de mama, lipomas, cáncer colorectal, cáncer papilar de tiroides, melanomas y angiomiolipomas) en pacientes con HPT familiar aparentemente aislado<sup>6</sup>.

Alrededor del 1–2% de los casos de HPT esporádicos se deben a un CP<sup>7,8</sup>. El CP tiene mayor incidencia en determinados HPT hereditarios; en el síndrome HPT-JT hasta el 15% de los casos de HPT se deben a CP. Las mutaciones inactivadoras del gen supresor de tumores HRPT2 tienen un papel central en la patogenia de los CP, tanto esporádicos como en el contexto del síndrome de HPT-JT<sup>9,10</sup> y también se han descrito en alguna familia con HPT familiar aparentemente aislado<sup>2,6</sup>. Diversos estudios evidencian una alta especificidad y sensibilidad de las mutaciones de este gen para el diagnóstico de carcinoma,

lo que lo convierte en un test potencial en el diagnóstico diferencial de neoplasias paratiroides atípicas, con histología equívoca o no concluyente. Las mutaciones somáticas de otros genes también podrían jugar un papel en la patogénesis del CP. La hipercalcemia es la causa principal de morbilidad y mortalidad por carcinoma de paratiroides. El diagnóstico de carcinoma no suele estar disponible antes de la cirugía. El diagnóstico histológico es a menudo difícil. El tratamiento de elección del CP es la cirugía. Los tratamientos no quirúrgicos del CP tienen resultados decepcionantes. Las recurrencias o metástasis también se pueden tratar quirúrgicamente, a menudo con fines paliativos con el objetivo de controlar la hipercalcemia. El cinacalcet puede ser eficaz para reducir el calcio sérico en este contexto<sup>11</sup>. El CP suele ser un tumor de crecimiento lento, pero alrededor de un tercio de los pacientes presentan un curso rápidamente progresivo. Es frecuente el desarrollo de recidiva local en el cuello después de la cirugía aparentemente exitosa.

En resumen, presentamos una nueva familia afecta del síndrome HPT-JT. A diferencia de otras familias previamente descritas, nosotros no encontramos una baja penetrancia del HPT entre las mujeres afectas. Sí hemos encontrado alta incidencia de otra serie de tumores benignos y malignos en los afectados de más edad.

## Bibliografía

1. Wassif WS, Farnebo F, Teh BT, Moniz CF, Li FY, Harrison JD, et al. Genetic studies of a family with hereditary hyperparathyroidism-jaw tumour syndrome. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 1999;50:191-6.
2. Guarnieri V, Scillitani A, Muscarella LA, Battista C, Bonfitto N, Bisceglia M, et al. Diagnosis of parathyroid tumors in familial isolated hyperparathyroidism with HRPT2 mutation: implications for cancer surveillance. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006;91:2827-32.
3. Carling T, Udelsman R. Parathyroid surgery in familial hyperparathyroid disorders. *J Intern Med*. 2005;257:27-37.

4. Carling T, Udelsman R. Parathyroid tumors. *Curr Treat Options Oncol*. 2003;4:319-28.
5. Masi G, Barzon L, Iacobone M, Viel G, Porzionato A, Macchi V, et al. Clinical, genetic, and histopathologic investigation of CDC73-related familial hyperparathyroidism. *Endocr Relat Cancer*. 2008;15:1115-26.
6. Simonds WF, Robbins CM, Agarwal SK, Hendy GN, Carpten JD, Marx SJ. Familial isolated hyperparathyroidism is rarely caused by germline mutation in HRPT2, the gene for the hyperparathyroidism-jaw tumor syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004;89:96-102.
7. Shane E. Clinical review 122: Parathyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab*. 2001;86:485-93.
8. Marcocci C, Cetani F, Rubin MR, Silverberg SJ, Pinchera A, Bilezikian JP. Parathyroid carcinoma. *J Bone Miner Res*. 2008;23:1869-80.
9. Carpten JD, Robbins CM, Villablanca A, Forsberg L, Presciuttini S, Bailey-Wilson J, et al. HRPT2, encoding parafibromin, is mutated in hyperparathyroidism-jaw tumor syndrome. *Nat Genet*. 2002;32:676-80.
10. Shattuck TM, Välimäki S, Obara T, Gaz RD, Clark OH, Shoback D, et al. Somatic and germ-line mutations of the HRPT2 gene in sporadic parathyroid carcinoma. *N Engl J Med*. 2003;349:1722-9.
11. Silverberg SJ, Rubin MR, Faiman C, Peacock M, Shoback DM, Smallridge RC, et al. Cinacalcet hydrochloride reduces the serum calcium concentration in inoperable parathyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab*. 2007;92:3803-8.

Brenda Veiguela, María Luisa Isidro\*, Segundo Jorge y Belén Ruano

*Servicio de Endocrinología, Complejo Hospitalario Universitario A Coruña, A Coruña, España*

\*Autor para correspondencia.

*Correo electrónico:* ma.luisa.isidro.san.juan@sergas.es (M.L. Isidro).

doi:10.1016/j.endonu.2010.04.002

## Aparición de diabetes mellitus tipo 1 durante el tratamiento con interferón alfa: dos casos clínicos

### Type 1 diabetes developing during alpha-interferon therapy: Report of two cases

Los interferones (IFN) son glucoproteínas con efectos antivirales, antiproliferativos e inmunomoduladores. El alfa-IFN se emplea en el tratamiento de la hepatitis crónica B (VHB) y C (VHC), la leucemia de las células peludas y el sarcoma de Kaposi.

Está bien documentado que el tratamiento con  $\alpha$ -IFN puede producir efectos adversos, principalmente relacionados con la dosis total (>200 MU) y la duración de la terapia (>16 semanas). Se han observado diferentes

complicaciones autoinmunes, incluyendo enfermedades endocrinológicas, como las tiropatías o la diabetes mellitus (DM) 1. Desde 1985 en que se describió el primer caso de hipotiroidismo asociado a  $\alpha$ -IFN, la inducción de enfermedades tiroideas autoinmunes ha sido ampliamente estudiada. En cambio, tras la primera descripción de DM1 asociada a IFN en 1992<sup>1</sup>, los casos descritos son pocos. Se ha postulado que este podría ser un factor precipitador de la respuesta inmune celular de tipo Th-1, que contribuiría al desarrollo de DM1 por activación de los linfocitos CD4 y destrucción de la célula beta<sup>2</sup>.

Describimos dos pacientes que desarrollaron DM1 durante el tratamiento con  $\alpha$ -IFN por una hepatitis crónica por VHC. La primera era una mujer de 44 años sin historia familiar de DM que fue diagnosticada de VHC (genotipo 1) tras múltiples transfusiones sanguíneas en el período posparto. Los valores de glucemia basal (GB) fueron normales hasta un año previo al inicio del tratamiento con  $\alpha$ -IFN. En 2006, al iniciar