

Hiperparatiroidismo familiar aislado asociado al gen *HRPT2*



Familial isolated hyperparathyroidism due to *HRPT2* mutation

El hiperparatiroidismo primario (HPTP) es la principal causa de hipercalcemia. Aunque la enfermedad más común es el HPTP esporádico, por adenoma único, existen formas heredables en un 10% de los casos¹. Las variantes hereditarias más frecuentes son parte de síndromes donde el HPTP se asocia a otros trastornos endocrinos, que incluyen la neoplasia endocrina múltiple (MEN) tipo 1 y 2, el síndrome hiperparatiroidismo asociado a tumor de mandíbula (HPT-JT), la hipercalcemia hipocalciuria familiar (HHF) y el hiperparatiroidismo familiar aislado (HPFA).

Presentamos los casos de una familia con HPFA, cuyo caso índice (caso 1) fue valorado por primera vez en 2006. Desde entonces se han estudiado un total de 3 generaciones, 15 miembros de la familia, 10 son portadores de la mutación en el gen *HRPT2* y 5 de ellos son portadores sintomáticos. En la figura 1 se describe el árbol genealógico de la familia y se resumen las principales características clínicas, analíticas e histológicas de los pacientes afectados.

Caso 1: mujer de 20 años que consultó por HPTP, con nefrolitiasis y osteopenia. La gammagrafía MIBI fue negativa en 2 ocasiones. Se realizó paratiroidectomía inferior derecha, informando intraoperatoriamente de hiperplasia paratiroidea. La paratohormona (PTH) intraoperatoria descendió adecuadamente según los criterios de Miami². Tras la cirugía, mantiene niveles normales de PTH y calcio.

Caso 2: varón de 50 años, con síntomas de nefrolitiasis. La analítica objetivó hipercalcemia, hipofosfatemia y elevación inapropiada de PTH, con gammagrafía MIBI negativa. Sin evidencia de enfermedades endocrinas asociadas. En la cirugía se halló paratiroides superior izquierda aumentada de tamaño y resto de glándulas sin alteraciones. Se practicó paratiroidectomía superior izquierda e intraoperatoriamente se comprobó el descenso de PTH. La histología definitiva informó de carcinoma paratiroideo. Con adecuados controles posteriores.

Al encontrar 2 miembros con HPTP en la misma familia, se realizó estudio molecular que incluyó análisis del gen *HRPT2* (1q25-q31) en muestra de sangre periférica mediante secuenciación automática, utilizando cebadores específicos de ADN que flanquean la región donde se localiza la mutación responsable de la enfermedad en esta familia. Este estudio mostró una mutación en heterocigosis en el exón 6, c.456_459dup/p.Ala154IlefsX16, en los 2 primeros casos y en el resto de los portadores.

Caso 3: varón de 29 años, con hiperparatiroidismo normocalcémico. La gammagrafía MIBI mostró un adenoma paratiroideo ectópico. Se realizó paratiroidectomía subtotal más timectomía. La anatomía patológica informó de hiperplasia paratiroidea.

También se realizó estudio genético a los hermanos del padre, siendo negativo para 5 de ellos y positivo en un caso (caso 4).

Caso 4: mujer de 56 años. Actualmente en estudio por osteopenia, cólicos nefríticos y déficit de vitamina D,

pendiente de completar estudio y posterior intervención si precisara.

Caso 5: varón de 37 años, con HPTP sintomático asociado a microlitiasis y osteopenia en fémur. Recientemente se practicó paratiroidectomía subtotal con timectomía. La histología informó de adenoma paratiroideo inferior derecho y resto de glándulas hiperplásicas. Tiene 3 hijos, 2 de ellos portadores del gen.

Los portadores asintomáticos de la mutación familiar, siguen control anual con analítica, ecografía cervical y renal.

El HPFA se considera una entidad autónoma no sindrómica o una expresión incompleta de uno de los síndromes genéticos causantes de HPTP. El diagnóstico es de exclusión y requiere la presencia de al menos 2 parientes de primer grado con HPTP y ausencia de otras manifestaciones endocrinas¹, como la enfermedad hipofisaria y pancreática características del MEN-1 o los tumores fibrosos de mandíbula y riñón del HPT-JT³. Si el HPFA es una variante o una etapa precoz del síndrome MEN-1, aún no se ha establecido.

Normalmente aparecen en edades más tempranas, entre los 20-25 años, unos 30 años antes que en el HPTP esporádico, como nuestro caso índice. Sufren afectación multiglandular, menor tasa de curación y mayor riesgo de HPTP recurrente y carcinomas, en comparación con el HPTP esporádico^{1,4}. Además, con mayor frecuencia, desarrollan hipercalcemia grave, en comparación con los pacientes afectados de MEN-1³.

Se hereda de forma autosómica dominante, sin existir un gen específico. Sin embargo, se han descrito mutaciones germinales en *MEN-1*, *HRPT2* y *CASR* en un número significativo de familias, por lo que mutaciones del mismo gen pueden ser responsables de diferentes síndromes^{1,5}.

La forma clínica de presentación es más grave y la histología suele ser compatible con adenomas o carcinomas, como en nuestro caso, siendo menos frecuente la aparición de hiperplasias. Sin embargo, ningún paciente mostró cambios quísticos en la anatomía patológica, típico del HPT-JT¹.

Recientemente, se ha descubierto una mutación germinal en *GCM-2* en familias con HPFA con niveles más elevados de paratohormona, más riesgo de enfermedad multiglandular, de carcinoma y, menor tasa de curación bioquímica^{6,7}.

Por otro lado, en el 15-20% de los carcinomas paratiroides esporádicos se identifica la mutación del gen *HRPT2* (*CDC73*), por lo que algunos autores^{4,5} lo consideran un gen supresor de tumores. Los pacientes con carcinoma paratiroideo de reciente diagnóstico deben someterse a una cuidadosa revisión de la historia familiar y, se les debería ofrecer estudio genético de la mutación del gen *HRPT2*³.

Los portadores asintomáticos precisan una vigilancia prospectiva óptima, con ecografía cervical y determinación periódica de calcio sérico y PTH, para conseguir detectar precozmente la enfermedad⁸.

Mientras que el manejo quirúrgico del HPTP esporádico está bien establecido, el tratamiento de elección en pacientes con HPFA asociados con *HRPT2* sigue siendo controvertido. Varios autores^{8,9} argumentan que, dado el alto índice de recurrencia o persistencia de la enfermedad, la morbilidad que supone una segunda reintervención y el riesgo de desarrollar carcinoma paratiroideo^{8,10}, la paratiroidectomía subtotal debería convertirse en el enfoque inicial para los pacientes con la mutación del gen

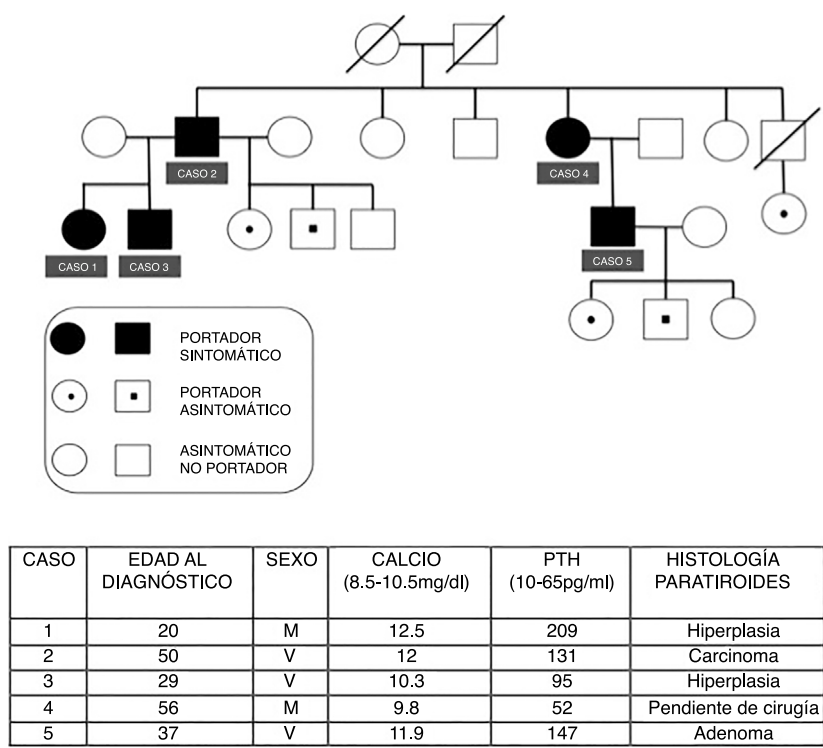


Figura 1 Árbol genealógico de la familia con HPFA, con mutación del gen *HRPT2*. Tabla con las principales características de los casos.

HRPT2. Otros autores sugieren que la paratiroidectomía total es el tratamiento óptimo, aún en ausencia de sospecha de cáncer³. Nosotros somos partidarios de realizar una paratiroidectomía subtotal con tiemectomía, para evitar el desarrollo de carcinomas paratiroides.

En los casos de HPTP de inicio en adultos jóvenes, sobre todo si asocian antecedentes familiares de HPTP y ausencia de otros cuadros sindrómicos es importante realizar estudios genéticos ampliados a otras mutaciones, además de *MEN-1*, incluyendo *HRPT2*. En las familias con HPFA y mutación del gen *HRPT2* es crucial el seguimiento estrecho de los portadores asintomáticos y se recomienda un abordaje quirúrgico más agresivo en los casos con HPTP por el mayor riesgo de desarrollo de carcinoma de paratiroides.

Agradecimientos

A la Dra. M. Robledo del Centro Nacional de Investigaciones Oncológicas por el estudio genético.

Bibliografía

1. Iacobone M, Carnaille B, Palazzo FF, Vriens M. Hereditary hyperparathyroidism – a consensus report of the European Society of Endocrine Surgeons (ESES). *Langenbecks Arch Surg.* 2015;400:867–86.
2. Barczynski M, Konturek A, Hubalewska-Dydejczyk A, Cichon S, Nowak W. Evaluation of Halle, Miami, Rome, and Vienna intraoperative iPTH assay criteria in guiding minimally invasive parathyroidectomy. *Langenbecks Arch Surg.* 2009;394:843–9.

3. Pontikides N, Karras S, Kaprara A, Anagnostis P, Mintziori G, Goulis DG, et al. Genetic basis of familial isolated hyperparathyroidism: A case series and a narrative review of the literature. *J Bone Miner Metab.* 2014;32: 351–66.
4. Howell VM, Haven CJ, Kahnoski K, Khoo SK, Petillo D, Chen J, et al. *HRPT2* mutations are associated with malignancy in sporadic parathyroid tumours. *J Med Genet.* 2003;40: 657–63.
5. Ghemigian A, Ghemigian M, Popescu I, Vija L, Petrova E, Dumitru NE, et al. Familial isolated primary hyperparathyroidism due to *HRPT2* mutation. *Hormones (Athens).* 2013;12:454–60.
6. Guan B, Welch JM, Sapp JC, Ling H, Li Y, Johnston JJ, et al. *GCM2*-Activating mutations in Familial Isolated Hyperparathyroidism. *Am J Hum Genet.* 2016;99:1034–44.
7. El Lakis M, Nockel P, Guan B, Agarwal S, Welch J, Simonds WF, et al. Familial isolated primary hyperparathyroidism associated with germline *GCM2* mutations is more aggressive and has a lesser rate of biochemical cure. *Surgery.* 2018;163: 31–4.
8. 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.
9. Sarquis MS, Silveira LG, Pimenta FJ, Dias EP, Teh BT, Friedman E, et al. Familial hyperparathyroidism: Surgical outcome after 30 years of follow-up in three families with germline *HRPT2* mutations. *Surgery.* 2008;143:630–40.
10. Silveira LG, Dias EP, Marinho BC, Gomez RS, de Marco L, Sarquis MS. *HRPT2*-related Familial Isolated Hyperparathyroidism: Could molecular studies direct the surgical approach? *Arq Bras Endocrinol Metab.* 2008;52:1211–20.

Delia Luján^{a,*}, Angela Sánchez^a, Amparo Meoro^b,
Antonio Albarracín^a y Mari Fe Candel^a

^a Servicio de Cirugía General y del Aparato Digestivo,
Hospital General Universitario Reina Sofía, Murcia,
España

^b Servicio de Endocrinología y Nutrición, Hospital General
Universitario Reina Sofía, Murcia, España

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: deliamaria.lujan@gmail.com
(D. Luján).

<https://doi.org/10.1016/j.endinu.2018.05.007>
2530-0164/

© 2018 SEEN y SED. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los
derechos reservados.

El primer caso descrito de *struma cordis* en España



The first reported case of *struma cordis* in Spain

Introducción

El *struma cordis*, o tejido tiroideo cardiaco ectópico, es una rara afección que afecta a 1 de cada 100.000-300.000 personas y que se diagnostica en su mayor parte en mujeres de mediana edad¹.

El primordio tiroideo aparece entre el día 24 y 32 de la gestación y surgirá a partir de un engrosamiento del epitelio endodérmico ubicado en la base de la línea media embrionaria. A su vez, se conformará la base de la lengua y es conocido habitualmente como foramen o agujero ciego. La aparición de un tejido tiroideo ectópico es resultado de una embriogénesis aberrante en la migración del tiroides primitivo durante la cuarta semana de gestación. Dicha migración transcurre desde el agujero ciego hasta su localización típica a nivel anterior del 2.º-4.º cartílago traqueal^{1,2}.

La presencia de tejido tiroideo ectópico, según los estudios de autopsia, conforma una prevalencia que varía entre el 7 y el 10% y su diagnóstico se centra habitualmente en las primeras 3 décadas de vida. El lugar más frecuente de aparición es la base de la lengua (hasta en el 90% de los casos), si bien se pueden encontrar restos tiroideos por todo el recorrido del conducto tirogloso, e incluso en el mediastino². El primer caso descrito de tejido ectópico tiroideo intrapericárdico se realizó tras necropsia en 1941³. En la mayoría de los casos reportados el tejido tiroideo se encuentra en el septo interventricular o ventrículo derecho con obstrucción del tracto de salida del ventrículo derecho^{2,4}.

Caso clínico

Presentamos el primer caso de *struma cordis* descrito en España en una mujer de 28 años, sin antecedentes de interés ni hábitos tóxicos, remitida a Cardiología para estudio de un soplo cardíaco de reciente aparición.

La paciente no presentaba disnea, dolor torácico ni otra semiología de insuficiencia cardíaca. La exploración física fue anodina, en la que destacaba discreto soplo sistólico tricuspídeo a la auscultación.

Para su estudio, se realizaron analítica sanguínea y electrocardiograma con resultados dentro de la normalidad. Así

mismo, se realizó ecocardiografía transtorácica (ETT) y ecografía transesofágica, en las que se visualizó tumoración de 3,5 cm³, con pedículo amplio, poca movilidad, en el septo intraventricular del ventrículo derecho y cercana a la válvula tricuspídea (fig. 1).

La paciente fue intervenida mediante esternotomía media, auriculotomía derecha y extirpación de masa bien delimitada y apoyada en septo interventricular. La anatomía patológica determinó la presencia de tejido tiroideo ectópico con focos de fibrosis y calcificaciones distróficas, sin signos de malignidad.

Tras los hallazgos histológicos, realizamos ecografía cervical para comprobar la existencia de tejido tiroideo eutópico, determinamos la función tiroidea tras la intervención; TSH 1,3 mIU/L (VR: 0,25-5) y, además, solicitamos gammagrafía tiroidea en la que se visualizaba una única captación del radiofármaco a nivel anterocervical.

Discusión

Aunque los mecanismos moleculares que desarrollan la disgenesia tiroidea no son totalmente conocidos, las mutaciones en los genes *TITF-1* (*Nkx2-1*), *Foxe1* (*TITF-2*) y *PAX-8* son esenciales en la morfogénesis y diferenciación del tiroides y pueden provocar alteraciones en su migración y determinar la aparición de restos de tejido tiroideo ectópico. Existe poca literatura al respecto, pero se han descrito casos con agregación familiar¹.

La mayoría de las ectopias tiroideas se encuentran en la línea media cervical a lo largo del tracto del conducto tirogloso desde la base de la lengua hasta el diafragma, coexistiendo con tejido tiroideo normal. La clínica de la ectopia tiroidea puede oscilar desde una alteración de la función tiroidea hasta la ausencia de síntomas. Lo más frecuente dentro de la disfunción tiroidea es la aparición de una hipofunción hormonal que, a su vez, se relaciona con el tamaño del tejido tiroideo ectópico. No obstante, se han descrito síntomas de hipertiroidismo, incluso con una histología similar a la de la enfermedad de Graves. Según la localización y el tamaño de la masa, algunos pacientes pueden presentar disnea, estridor, presión a nivel centrotorácico, palpitaciones y arritmias ventriculares; sobre todo en el caso de presentaciones mediastínicas o intracardiacas, aunque su presentación más frecuente es incidental^{4,5}.

En caso de que los hallazgos en la ecocardiografía transtorácica o en la ecografía transesofágica hagan sospechar presencia de tejido tiroideo ectópico, habría que realizar una ecografía cervical como estudio complementario. Así, comprobaremos o descartaremos la presencia de glándula