

Doble adenoma de paratiroides como presentación de hiperparatiroidismo primario y detalles de su tratamiento

Double parathyroid adenoma as presentation of primary hyperparathyroidism and details of its treatment.

DANIELA CÁCERES, CÉSAR AUGUSTO RESTREPO • MANIZALES (COLOMBIA)

Resumen

Históricamente el hiperparatiroidismo primario ha sido una patología caracterizada por el hallazgo de un adenoma paratiroideo; sin embargo, el diagnóstico a la luz de un doble adenoma, ha permitido abrir la discusión frente a una nueva forma de presentación, con diferentes implicaciones clínicas que hacen necesaria la participación coordinada del grupo de profesionales involucrados tanto en el escenario clínico como quirúrgico, y que permitan enfrentar este reto diagnóstico con el mejor conocimiento y los recursos disponibles. Presentamos el caso de una paciente en quien tras una larga historia de episodios de urolitiasis, se logró identificar dos adenomas paratiroideos que no respondieron al manejo con dosis altas de cinacalcet pero con un resultado exitoso tras el manejo quirúrgico. (*Acta Med Colomb 2016; 41: 198-201*).

Palabras clave: hiperparatiroidismo primario, doble adenoma, cinacalcet.

Abstract

Historically primary hyperparathyroidism has been a condition characterized by the finding of a parathyroid adenoma; however, diagnosis in the presence of a double adenoma has opened the discussion against a new form of presentation with different clinical implications that require the coordinated participation of the group of professionals involved in both the clinical and surgical settings that allow face this diagnosis challenge with the best knowledge and available resources. The case of a patient in whom after a long history of episodes of urolithiasis was possible to identify two parathyroid adenomas that did not respond to treatment with high doses of cinacalcet but with a successful outcome after surgical management, is reported. (*Acta Med Colomb 2016; 41: 198-201*).

Keywords: primary hyperparathyroidism, double adenoma, cinacalcet.

Dra. Daniela Cáceres Escobar: Residente Medicina Interna, Universidad de Caldas; Dr. César Augusto Restrepo Valencia: Médico Internista, Nefrólogo. Profesor Asociado Universidad de Caldas y Universidad de Manizales. Manizales (Colombia).

Correspondencia. Dr. César Augusto Restrepo Valencia. Manizales (Colombia).

E-mail: caugustorv@une.net.co.

Recibido: 30/XI/2015 Aceptado: 8/VII/2016

Introducción

El hiperparatiroidismo primario (HPTP) es en la actualidad el tercer trastorno endocrino más común y con mayor incidencia en las mujeres posmenopáusicas (1, 2) caracterizado por exceso en la producción de hormona paratiroidea por una o más glándulas paratiroides, dando como resultado un aumento del calcio en el organismo (1). El espectro de presentación clínica es amplio incluso cursando asintomáticos algunos pacientes. Clásicamente desde sus primeras descripciones el trastorno subyace en un adenoma solitario benigno en 80- 85% de los casos, 10- 15% corresponde a hiperplasia de las glándulas paratiroides que puede estar asociada con síndromes familiares como la neoplasia endocrina múltiple (MEN 1, MEN 2) y tan sólo menos de 1% representan los casos raros de cáncer de paratiroides (3).

La discusión acerca de la presentación de esta patología con doble adenoma paratiroideo viene de larga data con múltiples publicaciones hasta la actualidad que exponen claramente los grupos a favor y en contra de este hallazgo. Wang y Reider en 1977 escribieron: “Los llamados doble adenomas, si en verdad existen, son extremadamente raros, y no hemos encontrado un solo caso desde 1958” (4). Cope en 1978 describió el adenoma solitario como una hazaña biológica considerando simultáneamente un segundo adenoma algo poco probable (5). Es por ello que desde décadas atrás los estudios han intentado despejar las dudas, uno de ellos mediante la identificación en una amplia población de los posibles nódulos problema y su extirpación, logrando apoyar la idea durante el seguimiento de que es un hallazgo infrecuente pero real, y que la excepción a la regla son los

pacientes con hiperparatiroidismos familiares o MEN (6). Lo expuesto anteriormente ha motivado la realización de este reporte de caso buscando dar a conocer las implicaciones más relevantes de este tipo de presentación en el HPTP.

Descripción del caso

Paciente de 61 años vista por primera vez en la consulta de nefrología en el año 2013, tras una larga historia de episodios de urolitiasis a repetición con primer episodio ocho años atrás y manejo por parte de urología con litotomía, litotripsia y colocación de catéter doble J en uréter izquierdo durante tres meses. En tomografía de abdomen computarizada se informa: riñón izquierdo hidronefrótico y gran cálculo en pelvis renal derecha. Al momento de la consulta con reciente implantación de catéter doble J en uréter derecho. Remiten por deterioro de la función renal global y severo compromiso del riñón izquierdo. Se destacan dentro de sus antecedentes personales hipertensión arterial de aproximadamente 20 años de evolución y de difícil manejo, prediabetes, dislipidemia, pancreatitis crónica, osteoporosis, fibromialgia, hipertrofia ventricular izquierda y enfermedad arterial coronaria de dos vasos, tratada con angioplastia y stents medicados en la descendente anterior, y primera diagonal. La terapia farmacológica que venía recibiendo incluía losartan, metoprolol, amlodipino, furosemida, atorvastatina, carbonato de calcio 600 mg + vitamina D 200 UI/día, risedronato sódico 150 mg cada mes, fluoxetina, ácidos grasos omega 3, glucosamina, omeprazol, ASA, clopidogrel, metformina y mutivitaminico (Centrum®). Al examen físico se observaba consciente, hidratada, sin alteraciones de importancia, con cifras tensionales controladas, ausencia de hipotensión. En los estudios realizados se documentó creatinina sérica: 1.05 mg/dL, tasa de filtración glomerular calculada por MDRD 54 ml/minuto, glucemia en ayunas: 103 mg/dL, examen de orina: pH: 5.0 densidad: 1.030 proteínas: 30 mg/dL, leucocitos: 10-12 por campo, hematíes: 8-10 por campo. Ecografía renal: riñón derecho con leve aumento del tamaño y presencia de imagen hiperecogénica en polo inferior, riñón izquierdo con ligera disminución del tamaño, pérdida de la diferenciación corticomedular y aumento de la ecogenicidad. Se decidió iniciar un nuevo plan de estudios para aclarar en primera instancia el origen de la litiasis y su repercusión en la función renal. Se realizó gammagrafía estática con DMSA en la que se informó riñón izquierdo de pequeño tamaño, hipocaptante, con adelgazamiento del polo inferior, riñón derecho con forma, tamaño y captación parenquimatosa normales. Gammagrafía de filtración con DTPA: perfusión renal sincrónica pero asimétrica, siendo menor en el riñón izquierdo, con severo retardo en la incorporación y eliminación del trazador con una filtración de 11 mL/min, curva radiorenográfica disminuida de amplitud y aplanada en sus tres fases. Riñón derecho con filtrado glomerular de 44 ml/min sin alteraciones en los parámetros evaluados. Tasa de filtración glomerular total 55 mL/min. Los exámenes de laboratorio evidencian calcio sérico en: 13.7 mg/dL (VR: 8.7-10.4), fósforo 2.3 mg/dL (VR: 2.4-4.1),

PTH 189 pg/mL (valor normal esperado para su TFG hasta 70 pg/mL), niveles de 25 (OH) D3 insuficientes: 15 ng/mL (VR: 30-50), ácido úrico sérico: 7 mg/dL (VR: 3.5-7.2), calcio en orina de 24 horas: 271 mg/24 horas (VR: 100-300, o 4 mg/kg/día), (niveles normales explicables por los valores bajos de 25(OH)D3), ácido úrico en orina de 24 horas: 399 mg (VR: 250-750), fósforo en orina de 24 horas: 440 mg (VR: 400-1300), oxalato en orina de 24 horas: 34 mg (VR: hasta 45), citrato en orina de 24 horas 158 mg (VR: 280-1.240), depuración de creatinina en orina de 24 horas: 55 mL/min, colesterol total 198 mg/dL (VR: 110-200), triglicéridos 191 mg/dL (VR: <150), ALT 126 U/L (VR: hasta 40), AST 57 U/L (VR: hasta 40), fosfatasa alcalina 97 U/L (VR: hasta 170), potasio 4,6 mEq/L (VR: 3.60-5.10), sodio 142 mEq/L (VR: 136-144), TSH 5,08 (VR: 0.4-4.2), T4 libre 1,04 mUL/mL (VR: 0.4-6), glicemia en ayunas 97 mg/dL (VR: 70-100), hemoglobina glucosilada 5.8% (VR: <5.7) y hemograma dentro de límites normales. El estudio físic-químico de los cálculos renales fue 100% positivo para oxalato de calcio. Se consideró en primera instancia que la hipercalcemia y litiasis renal eran un efecto colateral del consumo de calcio más vitamina D, retirándose esos medicamentos. Por antecedente de pancreatitis crónica se pensó también en hiperoxaluria crónica y por confirmación de enzimas hepáticas elevadas se indicó la suspensión de atorvastatina, risedronato. Se solicitó ecografía de cuello en la que se informa en glándula paratiroides superior derecha imagen compatible con adenoma, dimensiones 16.9 mm x 7.1 mm x 21 mm (volumen calculado de 1319 mm³) en glándula paratiroides inferior izquierda también imagen de aspecto nodular, dimensiones 15.3 mm x 7.1 mm x 22.6 mm (volumen calculado 1285 mm³).

Refería en las últimas consultas calambres musculares de predominio nocturno casi a diario, y dolor precordial que se intensificaba con el esfuerzo, de características anginosas. Se consideró por los hallazgos de laboratorio e imagenológicos cuadro compatible con hiperparatiroidismo primario con doble adenoma paratiroideo, por lo que se indicó practicar paratiroidectomía bilateral. Sin embargo ante una clínica sugestiva de dolor torácico anginoso se optó por practicar primero un nuevo cateterismo cardiaco. Para el tratamiento de la hipercalcemia crónica secundaria al hiperparatiroidismo se decidió la prescripción de cinacalcet (calcimimético), a una dosis inicial de 30 mg/día, escalando en cada consulta mensual hasta una dosis de 180 mg, la cual no toleró la paciente por presentar náuseas, vómitos, estado depresivo, alucinaciones, pesadillas y despertares nocturnos. La función renal permaneció estable durante el tratamiento, pero los niveles de calcio sérico no disminuyeron en forma significativa a pesar de las dosis altas de cinacalcet, optándose por una dosis de mantenimiento de 90 mg. Se realizó nuevo cateterismo cardiaco previa nefroprotección, en el que no se evidenció estenosis de los stents, ni otras áreas de obstrucción coronaria. Anestesia y cirugía de cuello aceptaron la cirugía, practicándose el pro-

cedimiento quirúrgico sin complicaciones. Se describe en el récord quirúrgico realización de paratiroidectomía superior derecha e inferior izquierda. Reporte anatomopatológico: Descripción macroscópica: se reciben dos especímenes, el primer fragmento irregular rotulado adenoma que mide 1 x 0.8 x 0.3 centímetros, el segundo rotulado adenoma pesa 2 gramos, mide 1.8 x 1 x 1 centímetros. Descripción microscópica: dos lesiones tumorales encapsuladas, hiper celulares y homogéneas, conformadas por células principales y algunas oxifílicas rodeadas de una delicada red capilar, no se identifica invasión capsular ni atipia. Hallazgos compatibles con dos adenomas paratiroides.

En posterior control con nefrología con normalización de PTH, calcio y fósforo (Tabla 1).

Discusión

El concepto de hiperparatiroidismo primario (HPTP) y un sólo adenoma hiperfuncionante se mantuvieron hasta que Albright et al en 1934 y 1938 describieron la hiperplasia de glándulas paratiroides (7, 8). Posteriormente, por primera vez en 1947 se describió por Mandl F los dobles adenomas paratiroides (9), con series clásicas de pacientes con diagnóstico de HPTP que documentan una incidencia del 2 - 15%, en contraste con 87-91% con evidencia de un sólo adenoma, y el porcentaje restante correspondiendo a hiperplasia de las cuatro glándulas y carcinoma (10). Es por esta importante diferencia de presentación y otras implicaciones clinicopatológicas que desde el pasado ha existido la controversia de si realmente el HPTP puede presentarse con compromiso multiglandular dentro de un espectro de alteraciones en el que las glándulas adenomatosas e hiperplásicas no se pueden distinguir sólo por características morfológicas, siendo la única alternativa el reporte anatomopatológico al que deberían ser llevado solo las glándulas agrandadas, debido a que, por sí solas, las anomalías microscópicas son poco fiables, por también estar presentes en individuos eutiroideos (11). Desde hace tres décadas el doble adenoma paratiroideo fue descrito por algunos autores

como una entidad clínica independiente, incluso considerando que se trataba de una hiperplasia glandular asimétrica (4,12). Los estudios han buscado darle fin a la controversia resaltando la importancia en la habilidad del cirujano para la identificación de las lesiones y la experiencia del patólogo para la caracterización adecuada del tejido evitando así sobrediagnóstico de los adenomas; es por ello que se han aplicado criterios histológicos para clasificar las lesiones entre adenoma e hiperplasia, sin embargo, continúa siendo una tarea difícil por lo que se han centrado entonces los esfuerzos en determinar la clonalidad de las lesiones, siendo los adenomas una neoplasia monoclonal (13). A pesar de que ahora tenemos mejor comprensión de esta patología, surgen todavía cuestionamientos acerca de las implicaciones clínicas y el manejo de pacientes con dobles adenomas de paratiroides, considerando que hay controversia en relación a si son o no clínicamente indistinguibles de los pacientes con adenoma solitario o hiperplasia. Tezelman y cols estudiaron 416 pacientes con HPTP de los cuales 49 correspondieron a dobles adenomas y que al caracterizarlos correspondieron a pacientes mayores, con mayor debilidad muscular o dolor óseo y PTH preoperatoria más elevada en comparación con los que tuvieron adenomas solitarios (14). Posteriormente, otro estudio informó datos similares dentro de los que se destacan mayor incidencia en pacientes mayores de 60 años, sintomáticos en su totalidad y con desarrollo de enfermedad más grave, con niveles preoperatorios de parathormona (PTH) y peso del tumor significativamente mayores, sin diferencias en los niveles de calcio sérico (15). Otros estudios han intentado reproducir dichos hallazgos sin éxito (13,16). En cuanto al manejo, ya está claramente establecido que la paratiroidectomía es el único tratamiento curativo (17). Un estudio retrospectivo publicado recientemente que incluyó 1402 pacientes, de los cuales 9% fueron identificados con doble adenoma, reportó un éxito de 98.4% con el manejo quirúrgico en manos de un cirujano experto, sin embargo, en los casos de dobles adenomas las tasas de HPTP persistente y recurrente fueron significativamente mayores (18), lo que

Tabla 1. Evolución de paraclínicos y tratamiento de paciente con doble adenoma paratiroideo. Dos adenomas paratiroides; 1: volumen de 16.9x7.1x21=1319 mm³ posterosuperior, el 2: con 15.3 x 7.1 x 22.6 = 1285 mm³ anteroinferior.

Fecha inicio	Calcio	Fósforo	ALT	AST	F. Alcalina	PTH	25(OH)D	Creatinina	TFG	Conducta
Nov-13	13.7	2.3	128	57	97	189	15	1.05	54	Se inicia cinacalcet 60 mg/día
Jan-14	12.5	2.2				143				60 mg/día
Mar-14	12.5	2.8	65	35		214	19.8			60 mg/día
Jun-14	11.3	2.5				156.5		1.12	49	Se aumenta a 120 mg/día
Jul-14	12.4	3				209	22.2			Se aumenta a 180 mg/día
Nov-14	12.4	2.9	44	28						Se reduce a 120 mg/día por efectos colaterales
Mar-15	12.2	2.37			84	310		1.02	55	Se reduce a 90 mgs/día por persistencia de efectos colaterales
May-15	se practico paratiroidectomia bilateral 11 mayo 2015									Se suspende cinacalcet
May-15	10.07	3.6				10				

no coincide con los resultados de Tezelman y cols. donde las tasas de recurrencia fueron igualmente bajas después del manejo (14). Si tomamos la evidencia que afirma que los pacientes con un sólo adenoma y los que cursan con doble adenoma son clínicamente indistinguibles, debemos optar entonces como clínicos, por una mejor caracterización preoperatoria intentando disminuir el porcentaje de las mencionadas tasas de recurrencia.

Se dispone en la actualidad de herramientas no invasivas como ultrasonografía de cuello de alta resolución y la gammagrafía con sestamibi marcado con Tc -99, sin embargo, no hay evidencia suficiente de su precisión en pacientes con diagnóstico de doble adenoma. Un estudio tuvo como objetivo evaluar la utilidad de estas dos pruebas en la localización preoperatoria de las lesiones, los resultados concluyeron que la precisión de ambas es mucho menor en pacientes con múltiples glándulas anormales, sugiriéndose que el monitoreo intraoperatorio de PTH, en el cual se espera una disminución de 50% del valor PTH con respecto al tomado previamente, podría generar menos requerimientos de exploración bilateral (19). Sin embargo, nuevas dificultades surgen en los pacientes con enfermedad multiglandular debido a que algunos autores han descrito poca utilidad del monitoreo intraoperatorio de PTH en un porcentaje importante de este grupo de pacientes (20, 21), lo que justificaría la exploración bilateral como el procedimiento estándar debido a que siempre existirá el riesgo de pasar por alto una lesión del lado contralateral que ha sido reportada en 55% de pacientes con doble adenoma (14). Por ello, a pesar de que el panorama resulte difícil parece que si logramos correlacionar apropiadamente los hallazgos de las pruebas preoperatorias con el nivel de PTH intraoperatoria se pueden llegar a identificar hasta 80% de los doble adenomas de paratiroides (19).

En pacientes no candidatos a cirugía, o mientras se compensan para la misma se ha propuesto la utilización de cinacalcet (para el control de la hipercalcemia), un medicamento que actúa sobre el receptor allostérico del calcio en las glándulas paratiroides aumentando su sensibilidad. La dosis recomendada en HPTP inicial es de 30 mg dos veces al día, escalando hasta una dosis de 90 mg tres o cuatro veces al día (22), pero en la práctica clínica es común la generación de efectos colaterales como los descritos por la paciente, cuando la dosis supera los 90 mg. En nuestro caso a pesar de la utilización de dosis altas de cinacalcet no fue posible lograr cifras normales de calcio sérico, lo cual refleja el carácter autónomo de las adenomas paratiroides, sobre todo cuando su volumen es superior a 500 mm³.

Con la exposición de este caso, podemos concluir que aún queda conocimiento por aclarar con respecto a los dobles adenomas paratiroides y consideramos que no debe subestimarse su existencia, lo que amerita un trabajo en equipo con un adecuado enfoque diagnóstico inicial por

parte del clínico, la experiencia del cirujano y los esfuerzos de patólogos entrenados que podrán hacer la diferencia en el resultado final.

Fuentes de financiación y conflictos de interés

Este reporte de caso no tiene financiación ni conflictos de interés.

Referencias

- Fraser WD. Hyperparathyroidism. *Lancet* 2009; **374**: 145-158
- Lundgren E, Hagström EG, Lundin J, Winnerbäck K, Ross J, Ljunghall S, Rastad J. Primary hyperparathyroidism revisited in menopausal women with serum calcium in the upper normal range at population-based screening 8 years ago. *World J Surg.* 2002; **26**: 931-936.
- Marcocci C, Saponaro F. Epidemiology, pathogenesis of primary hyperparathyroidism: Current data. *Ann Endocrinol (Paris)*. 2015; **76**: 113-115.
- Wang CA, Reider SV. A density test for the intraoperative differentiation of parathyroid hyperplasia from neoplasia. *Ann Surg* 1978; **187**: 63-67.
- Cope O. Endocrine surgery. *Surg Clin North Am* 1978; **58**: 957-966.
- Verdonk CA, Edis AJ. Parathyroid "double adenomas": fact of fiction?. *Surgery* 1981; **90**: 523-526
- Albright F, Aub JC, Bauer W. Hyperparathyroidism: a common and polymorphic condition as illustrated by seventeen proved cases from one clinic. *JAMA* 1934; **102**: 1276-1287.
- Albright F, Sulkowitch HW, Bloomberg E. Hyperparathyroidism due to idiopathic hypertrophy (hyperplasia?) of parathyroid tissue. *Arch Intern Med* 1938; **62**: 199-215.
- Mandl F. Hyperparathyroidism: a review of historical developments and the present state of knowledge on the subject. *Surgery* 1947; **21**: 394-440.
- Abhoud B, Sleilaty G, Helou E, Mansour E, Tohlme C, Noun R et al. Existence and Anatomic Distribution of Double Parathyroid Adenoma. *Laryngoscope*, 2005; **115**: 1128-1131.
- Szabo E, Lundgren E, Juhlin C, Ljunghall S, Akerstrom G, Rastad J. Double Parathyroid Adenoma, a Clinically Nondistinct Entity of Primary Hyperparathyroidism. *World J Surg* 1998; **22**: 708-713.
- Ghandur-Mnaimneh L, Kimura N. The parathyroid adenoma. A histopathologic definition with a study of 172 cases of primary hyperparathyroidism. *Am J Pathol* 1984; **115**: 70-83.
- Bergson EJ, Heller KS. The Clinical Significance and Anatomic Distribution of Parathyroid Double Adenomas. *J Am Coll Surg* 2004; **198**: 185-189.
- Tezelman S, Shen W, Shaver JK, Siperstein AE, Duh QY, Klein H et al. Double Parathyroid Adenomas Clinical and Biochemical Characteristics Before and After Parathyroidectomy. *Ann Surg* 1993; **218**: 300-309.
- Bartsch D, Nies C, Hasse C, Willuhn J, Rothmund M. Clinical and surgical aspects of double adenoma in patients with primary hyperparathyroidism. *Br J Surg* 1995; **82**: 926-929.
- Szabo E, Lundgren E, Juhlin C, Ljunghall S, Akerstrom G, Rastad J. Double parathyroid adenoma, a clinically nondistinct entity of primary hyperparathyroidism. *World J Surg* 1998; **22**: 708-713.
- Mack LA, Pasiaka JL. Asymptomatic primary hyperparathyroidism: a surgical perspective. *Surg Clin North Am* 2004; **84**: 803-816.
- Alhefthi A, Schneider DF, Sippel R, Chen H. Recurrent and persistence primary hyperparathyroidism occurs more frequently in patients with double adenomas. *J Surg Res.* 2014; **190**: 198-202.
- Hacıyanlı M, Lal G, Morita E, Duh QY, Kebebew E, Clark OH. Accuracy of Preoperative Localization Studies and Intraoperative Parathyroid Hormone Assay in Patients with Primary Hyperparathyroidism and Double Adenoma. *J Am Coll Surg* 2003; **197**: 739-746.
- Gauger PG, Agarwal G, England BG, Delbridge LW, Matz KA, Wilkinson M, et al. Intraoperative parathyroid hormone monitoring fails to detect double parathyroid adenomas: a 2-institution experience. *Surgery* 2001; **130**: 1005-1010.
- Weber KJ, Misra S, Lee JK, Wilhelm SW, DeCresce R, Prinz RA. Intraoperative PTH monitoring in parathyroid hyperplasia requires stricter criteria for success. *Surgery* 2004; **136**: 1154-1159.
- Cinacalcet: Drug information. Dosing: Adult Hyperparathyroidism primary. *Uptodate* 2015.