

Ovejero Gómez VJ¹, Díez Muñiz-Alique M², Díez Lizuáin ML³, Pérez Martín A¹, Azcarretazabal González-Ontaneda T⁴, Ingelmo Setien A¹

1 Servicio de Cirugía General y Aparato Digestivo

2 Servicio de Endocrinología y Nutrición

3 Servicio de Radiodiagnóstico

4 Servicio de Anatomía Patológica

Hospital Sierrallana de Torrelavega - Cantabria

Crisis hipercalcémica por tumoración paratiroidea compleja: un dilema diagnóstico y quirúrgico

Correspondencia: Víctor J. Ovejero Gómez - Servicio de Cirugía General y Aparato Digestivo - Hospital Sierrallana de Torrelavega - Barrio de Ganzo, s/n - 39300 - Torrelavega - Cantabria (España)
Correo electrónico: vovejerohcas@msn.com

Fecha de recepción: 13/06/2012

Fecha de aceptación: 11/11/2012

Resumen

La manifestación clínica del hiperparatiroidismo primario (HPTP) como tormenta hipercalcémica debe plantear un diagnóstico diferencial entre diversos procesos clínicos de pronóstico variable y la consideración de una patología tiroidea subyacente.

El adenoma quístico paratiroideo representa una de sus causas más infrecuentes en el conjunto de las neoplasias quísticas glandulares a nivel cervical.

El diagnóstico de su carácter funcional, apoyado en la determinación de calcemia, parathormona inmunoreactiva (PTHrP) sérica e intraquística, y la interpretación correlacionada de los estudios de imagen, puede contribuir en su sospecha diagnóstica.

Su tratamiento de elección es quirúrgico mediante paratiroidectomía selectiva con inclusión quística completa y extendida al tiroides según su grado de implicación, aunque esta técnica podría experimentar modificaciones dependiendo del nivel de confianza en el diagnóstico preoperatorio.

Palabras clave: *hipercalcemia, neoplasia paratiroidea, quiste, hiperparatiroidismo.*

Hypercalcemia crisis due to complex parathyroid tumour: a diagnostic and surgical dilemma

Summary

The clinical manifestation of primary hyperparathyroidism (PHPT) as a hypercalcemic crisis should give rise to the consideration of a differential diagnosis between various different clinical processes for variable prognosis and the consideration of an underlying thyroid pathology.

Cystic parathyroid adenoma is one of its most infrequent causes in the group of glandular cystic neoplasms in the cervix.

The diagnosis of its functional character, supported by the determination of calcemia, blood and intracystic immunoreactive parathormone (PTHrP), and the interpretation correlated with imaging studies, may contribute to its suspected diagnosis.

Its treatment of choice is surgery by means of selective parathyroidectomy with complete cystic inclusion, and extended to the thyroid depending on their degree of involvement, although this technique may experience modifications depending on the level of confidence in preoperative diagnosis.

Key words: *hypercalcemia, parathyroid neoplasia, cyst, hyperparathyroidism.*

Introducción

La hipercalcemia puede ser la primera manifestación de un hiperparatiroidismo primario (HPTP), pero su expresión como crisis paratiroidea es una emergencia metabólica de presentación infrecuente. Una actuación médica efectiva resulta vital para reducir su elevado riesgo de mortalidad asociada.

El adenoma solitario suele ser la causa más frecuente del HPTP¹, pero su presentación como tormenta hipercalcémica obliga a plantear otras posibilidades diagnósticas de gravedad pronóstica dispar, especialmente si se considera el carcinoma.

La concomitancia de patología tiroidea con repercusión operatoria debería motivar un estudio preoperatorio que clarifique la indicación quirúrgica, ya que la información aportada por las pruebas de imagen puede distorsionar la trascendencia de dicha patología en ausencia de semiología específica².

Presentamos una paciente con HPTP agudo secundario a un adenoma quístico de paratiroides concomitante con un hipertiroidismo por enfermedad de Graves-Basedow y una difícil interpretación diagnóstica. Exponemos una revisión práctica del cuadro que puede contribuir en su diagnóstico y resolución quirúrgica.

Caso clínico

Mujer de 57 años con antecedentes de histerectomía por mioma y en tratamiento depresivo con paroxetina que fue valorada por cuadro de náuseas, vómitos, astenia, pérdida de 5 kg de peso, poliuria y polidipsia de varias semanas de evolución; detectándose en la exploración sequedad mucosa y un nódulo cervical derecho bajo indoloro, que resultó móvil con la deglución, sin adenopatías cervicales palpables ni otros hallazgos semiológicos de interés.

El estudio analítico reveló una calcemia de 14,6 mg/dl (N=8,4-10,2) con calcio corregido de 15,9 mg/dl (N=8,4-10,2), fosfatemia de 2,6 mg/dl (N=2,4-4,7), proteínas totales de 5,7 g/dl (N=6,4-8,3), albuminemia de 2,6 g/dl (N=3,5-5), TSH <0,03 μ UI/ml (N=0,49-4,67) y T_{4L} de 3 ng/dl (N=0,7-1,59).

Inicialmente la paciente ingresó con diagnóstico de hipercalcemia grave, hipertiroidismo primario y sospecha de nódulo tiroideo derecho presentando una calciuria de 912 mg (N=100-300) y fosfaturia de 704 mg (N=600-950) para una diuresis de 4.000 ml en 24 horas. Se consiguió su estabilidad clínica y analítica mediante sueroterapia salina al 0,9%, bifosfonatos, furosemida y metimazol.

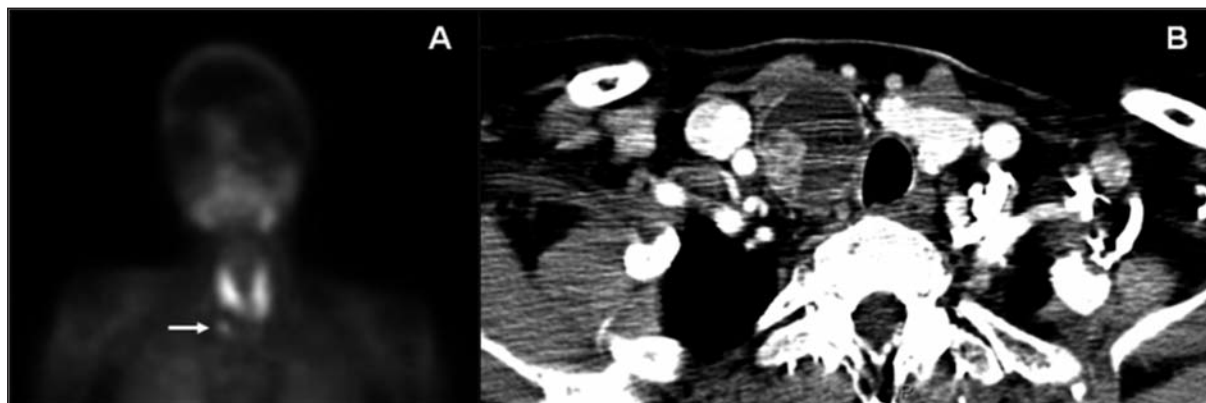
El estudio se completó ambulatoriamente con una PTHrP de 1.205,8 pg/ml (N=5-65), anticuerpos antiperoxidasa tiroidea negativo y anti-receptor TSI de 1,5 U/L (N=0-0,7).

Una ecografía tiroidea demostró solamente un nódulo quístico de 3 centímetros en el polo inferior derecho con P.A.A.F. de un líquido amarillento claro portador de escasa celularidad inflamatoria y nula epitelial, que se informó como compatible con contenido de quiste simple.

Una gammagrafía con ^{99m}Tc-sestamibi (Figura 1A) visualizó un foco de captación patológico, localizado en mediastino superior, lateral al polo inferior del tiroides derecho; sugerente de adenoma paratiroideo ectópico.

Con vistas a una planificación quirúrgica se realizó una tomografía computarizada (TC) cervical (Figura 1B) con contraste, que mostró un nódulo de 3,6 cm, con tumoración mural de probable naturaleza paratiroidea que rectificaba ligeramente el contorno lateral derecho de la tráquea; y presencia de pequeñas adenopatías hipocaptantes a nivel yúgulo-digástrico.

Figura 1. Composición de secuencias radiológicas evidenciando la lesión paratiroidea: Gammagrafía con ^{99m}Tc -sestamibi mostrando un foco hipercaptante patológico único sugerente de adenoma ectópico en mediastino superior (A). Sección axial de TC con nódulo hipodenso bien delimitado en lóbulo tiroideo derecho que contiene un nódulo hipercaptante en su pared lateral y condiciona ligera compresión traqueal (B)



A la paciente se le realizó una resección quirúrgica en bloque que incluyó hemitiroidectomía derecha, paratiroidectomía, timectomía parcial con inclusión de tejido paratraqueal derecho y linfadenectomía del compartimento central. Las determinaciones seriadas de PTHi intraoperatoria fueron de 762,3 pg/ml, 129,4 pg/ml, 110,8 pg/ml y 87,9 pg/ml, respectivamente.

No presentó ninguna complicación postoperatoria, y el estudio histopatológico fue informado como adenoma paratiroideo quístico (Figura 2), sin evidencia de malignidad en el tejido tímico y en las diversas adenopatías aisladas, e hiperplasia nodular sobre el hemitiroides derecho.

Durante el seguimiento posterior, la enferma se encuentra con metimazol en dosis descendente y un buen control del metabolismo fosfo-cálcico.

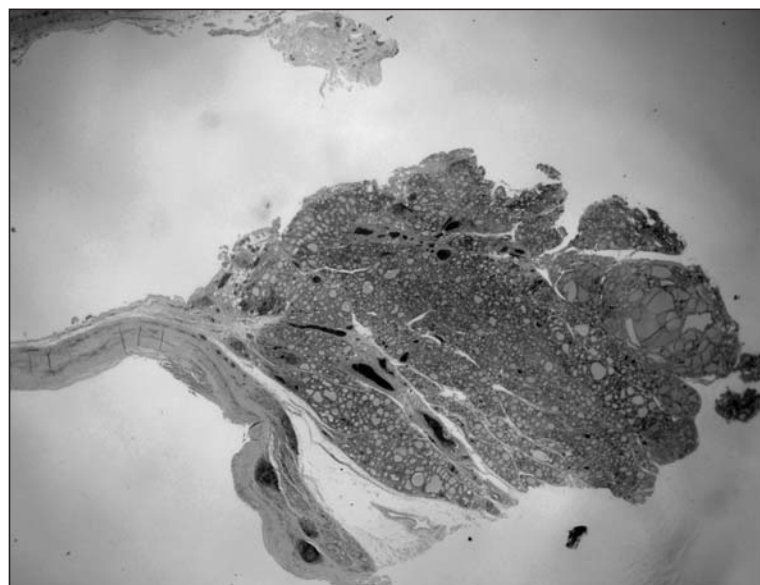
Discusión

La etiología más frecuente del HPTP es el adenoma solitario, cuya forma de presentación habitual es una hipercalcemia en una paciente postmenopáusica entre 50 y 60 años¹, y que excepcionalmente alcanza el rango clínico de crisis paratiroidea.

Las tumoraciones paratiroideas quísticas representan el 0,6% de las lesiones tiroideas y paratiroideas. Su relación con una tumoración cervical quística no supera el 5%^{3,4}, y el hecho de que menos del 10% de los quistes paratiroideos cursen con hiperparatiroidismo dificultan su filiación clínica⁵.

No obstante, una tumoración quística asociada a una crisis hiperparatiroidea debería orientar a un diagnóstico diferencial centrado en los diferentes

Figura 2. Sección histológica de una formación quística de cápsula fibrosa y tapizada de células parietales, en cuya pared se identifica tejido paratiroideo con características de adenoma y dudosas imágenes de pseudoinvasión capsular. Tinción de H-E. 4 x



procesos que pueden afectar a este tipo de glándulas. Clínicamente, se han propuesto diversos criterios sugerentes de malignidad⁶, como la presencia de una tumoración palpable mayor de 3 cm, calcemia superior a 14 mg/dl o semiología de hiperparatiroidismo grave.

Además, existe una asociación cercana al 40% entre el HPTP y algún tipo de patología tiroidea concomitante⁷, fundamentalmente benigna, con implicación quirúrgica que debería motivar su consideración preoperatoria con el fin de planificar una estrategia quirúrgica. En nuestra paciente se interpretó que la formación quística dependía del tiroides, al presentar concomitantemente un hipertiroidismo primario de forma independiente al tejido paratiroideo sospechoso de adenoma.

Las glándulas paratiroides presentan una gran variabilidad en número, tamaño, forma y localización, pero el diagnóstico por imagen de una lesión quística en vecindad a una estructura compatible radiológicamente con tejido paratiroideo en la región caudal del cuello, y concomitante con un HPTP agudo, debería obligar a descartar su relación con dichas glándulas, aunque se contemple la posibilidad de formaciones quísticas o alteraciones funcionales a nivel tiroideo. Nuestra paciente es un ejemplo manifiesto de esta interrelación semiológica.

En este sentido, debemos considerar que los microquistes paratiroides son frecuentes en las glándulas sanas por infiltración grasa con el paso del tiempo, pero los macroquistes son excepcionales, y suelen afectar con mayor frecuencia a las paratiroides inferiores, aunque su repercusión clínica difiere según el quiste sea funcionante o no funcionante^{8,9}.

Los primeros afectan fundamentalmente al hombre, con hipercalcemias superiores a 13 mg/dl como signo guía de un HPTP, y sin una localización anatómica precisa, lo cual explica una expresividad variable: desde la ausencia de síntomas a disnea, disfonía o disfagia, según la estructura comprimida en su crecimiento⁹. La presencia de hemorragia intraquística podría influir en un diagnóstico erróneo de malignidad.

En cambio, los no funcionantes son de predominio femenino, suponen el 90% de los quistes y carecen de actividad metabólica.

Esta clasificación enfatiza la importancia de nuestra aportación al tratarse de una mujer con afectación glandular inferior y carácter funcionante.

Su génesis no ha sido aclarada¹⁰, aunque se cree que podrían derivar del crecimiento y secreción coloide de células primordiales persistentes de la tercera y cuarta hendidura branquial, o bien de la fusión de microquistes de glándulas sanas. En ambas teorías la tumoración quística probablemente sería no funcionante, y su traducción clínica sería anecdótica, por cuanto que cursa con elevación de PTH intraquística sin hipercalcemia.

En cambio, si la tumoración quística deriva de la degeneración de un adenoma paratiroideo existente, como podría ser nuestro caso, la presencia de hipercalcemia definiría su carácter funcionante por elevación de PTH intraquística y sérica. La presencia de focos hemorrágicos intraquísticos también podría apoyar su origen adenomatoso. Algunos autores asocian la hemorragia quística con la aparición de una crisis hipercalcémica¹¹.

Estas características deberían servir de apoyo en el diagnóstico clínico debido a la limitación de los estudios de imagen actuales, que no suelen aportar detalles prácticos más allá de su naturaleza quística si no existe una sospecha clínica fundada, resultando frecuente su asociación errónea con la glándula tiroidea, como se constató en nuestra enferma. En estos casos podría resultar de gran ayuda la punción con aguja fina, al obtener un líquido claro con una concentración alta de PTH.

Esta determinación podría haber evitado la realización de dos pruebas de imagen que no facilitaron el diagnóstico ni la planificación quirúrgica, ya que sí orientaron hacia una patología paratiroidea, pero no aclararon la dependencia de la tumoración quística ni descartaron la posibilidad de malignidad.

En este sentido, consideramos que cualquier paciente con hipercalcemia y PTHi sérico elevado que presente una lesión quística por ecografía a nivel de la celda tiroidea debería ser sometido a una P.A.A.F. de la misma para determinación de PTH y a una gammagrafía ^{99m}Tc-MIBI debido a la alta sensibilidad y especificidad de ésta¹² para el adenoma paratiroideo solitario con respecto a otros estudios de imagen, con objeto de evaluar un abordaje cervical selectivo; aunque algunos autores resaltan el valor de la ecografía en manos de radiólogos expertos para aquellos casos sospechosos de adenoma quístico, por cuanto que la escasez de tejido paratiroideo en su periferia y el rápido lavado del radiotrazador podría contribuir a falsos negativos^{4,13} en estos casos.

En nuestra paciente la gammagrafía fue capaz de identificar el adenoma, pero no pudo relacionarlo con la formación quística adyacente que fue considerada dependiente de la glándula tiroidea.

El resto de estudios de imagen debería limitarse para casos muy específicos, debido a su aportación limitada.

Una orientación preoperatoria adecuada podría contribuir a reducir la agresividad quirúrgica, basada en la posibilidad de una crisis hipercalcémica de naturaleza maligna. En nuestra paciente, un diagnóstico más fiable de benignidad habría limitado la exéresis a la paratiroides quística y el tejido tiroideo adyacente, al encontrarse el quiste parcialmente incluido en éste.

La complejidad diagnóstica de esta patología justificaría una exploración quirúrgica meticulosa del resto de glándulas¹¹ para descartar una enfermedad multiglandular en forma de coexistencia individualizada de quiste y adenoma, afectación quística poliglandular o enfermedad hiperplásica concomitante, aunque la determinación de PTH intraoperatoria podría orientarnos hacia la persistencia o resolución del proceso con una elevada fiabilidad una vez extirpado el tejido sospechoso¹⁴, reduciendo el tiempo quirúrgico y el riesgo de morbilidad asociada a exploraciones innecesarias.

En conclusión, la escasez de casos documentados en la literatura puede dificultar la sospecha diagnóstica preoperatoria de una tumoración quística funcionante benigna de paratiroides, para cuya confirmación se deberían cumplir criterios clínicos y bioquímicos de hiperparatiroidismo, identificación de tejido paratiroideo en la pared quística en ausencia de signos histológicos de malignidad, demostración morfológica o funcional del carácter normal de las glándulas restantes, y la regularización de las cifras de calcemia en el postoperatorio.

Declaración de intereses: Los autores declaran la ausencia de cualquier conflicto de intereses en la presente publicación.

Bibliografía

1. Fraser WD. Hyperparathyroidism. *Lancet* 2009;374:145-58.
2. Braccini F, Epron JP, Roux C, Gabert K, Richard-Vitton T, Korchia D, et al. Le kyste parathyroïdien essentiel: une affection trompeuse. *Rev Laryngol Otol Rhinol (Bord)* 2000;121:165-8.
3. Martí J, Martín Arregi FJ, Mutio L, Alonso A. Quiste paratiroideo. A propósito de un caso. *Acta Otorrinolaringol Esp* 2002;53:302-4.
4. Wirowski D, Wicke C, Böhner H, Lammers BJ, Pohl P, Schwarz K, et al. Presentation of 6 cases with parathyroid cysts and discussion of the literature. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2008;116:501-6.
5. Serra Soler G, García Fernández H, Quevedo Juanals J, Argüelles Jiménez I, Carrillo García P. Crisis paratiroidea por adenoma quístico de paratiroides. *Endocrinol Nutr* 2011;58:148-50.
6. Chang YJ, Mittal V, Remine S, Manyam H, Sabir M, Richardson T, et al. Correlation between clinical and histological findings in parathyroid tumors suspicious for carcinoma. *Am Surg* 2006;72:419-26.
7. Laing VO, Frame B, Block MA. Associated primary hyperparathyroidism and thyroid lesions. Surgical considerations. *Arch Surg* 1969;98:709-12.
8. Gurbuz AT, Peetz ME. Giant mediastinal parathyroid cyst: an unusual cause of hypercalcemic crisis – case report and review of the literature. *Surgery* 1996;120:795-800.
9. Khan A, Khan Y, Raza S, Akbar G, Khan M, Diwan N, et al. Functional parathyroid cyst: a rare cause of malignant hypercalcemia with primary hyperparathyroidism – a case report and review of the literature. *Case Report Med* 2012;2012:851941, 5 pages.
10. Fortson JK, Patel VG, Henderson VJ. Parathyroid cysts: a case report and review of the literature. *Laryngoscope* 2001;111:1726-8.
11. Manouras A, Toutouzas KG, Markogiannakis H, Lagoudianakis E, Papadima A, Antonakis PT, et al. Intracystic hemorrhage in a mediastinal cystic adenoma causing parathyrotoxic crisis. *Head Neck* 2008;30:127-31.
12. Richards MK, Slavin ER, Tamarkin SW, McHenry CR. Technetium-99m sestamibi imaging: Are the results dependent on the reviewer? *J Surg Res* 2012;177:97-101.
13. Tublin ME, Pryma DA, Yim JH, Ogilvie JB, Mountz J, Bencherif B, et al. Localization of parathyroid adenomas by sonography and technetium Tc 99m sestamibi single-photon emission computed tomography before minimally invasive parathyroidectomy: are both studies really needed? *J Ultrasound Med* 2009;28:183-90.
14. Maze H, Sippel RS, Chen H. Three large, functioning cystic parathyroid adenomas. *Endocr Prat* 2012;18:14-6.