



**UNIVERSIDAD NACIONAL
AUTÓNOMA DE MÉXICO**

FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO

**THE AMERICAN BRITISH COWDRAY
MEDICAL CENTER, I.A.P.**

DEPARTAMENTO DE MEDICINA INTERNA

**UTILIDAD DE LA PARAFIBROMINA Y DE LA PGP 9.5
EN EL DIAGNOSTICO DE CARCINOMA DE PARATIROIDES**

TESIS DE POSGRADO
QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE ESPECIALISTA EN:

MEDICINA INTERNA

PRESENTA:

DRA. TATIANA PIÑA OCAMPO

Profesor Titular de Curso:
Dr. Francisco Moreno Sánchez

Asesor de Tesis:
Dr. Danny Rolando Soria Céspedes



MÉXICO, D.F

JULIO 2014



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.



UTILIDAD DE LA PARAFIBROMINA Y DE LA PGP 9.5
EN EL DIAGNOSTICO DE CARCINOMA DE PARATIROIDES

Dirigida por
Dr. Danny Rolando Soria Céspedes

Profesor titular del curso de Medicina Interna
Dr. Francisco Moreno Sánchez

Jefe del Departamento de Enseñanza e Investigación
Dr. José Halabe Cherem

Dr. Danny Rolando Soria Céspedes
Médico Adscrito, Servicio de Patología Quirúrgica y Molecular
The American British Cowdray Medical Center

Dr. Francisco Moreno Sánchez
Profesor titular del curso de Medicina Interna
The American British Cowdray Medical Center

Dra. Laura Elena Jáuregui Camargo
Profesor adjunto del curso de Medicina Interna
The American British Cowdray Medical Center

Dr. José Halabe Cherem
Jefe del departamento de Enseñanza e Investigación
The American British Cowdray Medical Center

INDICE

AGRADECIMIENTOS.....	5
RESUMEN.....	7
ABSTRACT.....	8
INTRODUCCIÓN.....	9
MARCO TEÓRICO.....	11
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	30
JUSTIFICACIÓN	31
HIPÓTESIS	32
OBJETIVOS	33
MATERIAL Y MÉTODOS	35
RESULTADOS	38
DISCUSIÓN	41
CONCLUSIONES	48
REFERENCIAS	49
APÉNDICE	51

AGRADECIMIENTOS

Papá, tu me enseñaste a ser doctora. Por ti he llegado hasta aquí. Cómo me gustaría que estuvieras junto a mí para compartir todo lo que significa este trabajo. Esto es en tu honor y para ti. Una copia va directo al cielo.

Mamá, tú eres mi ejemplo de Fortaleza y Amor. De Bondad y Fe. Sin ti y tu apoyo jamás habría llegado hasta donde estoy. Esto mamá, es un logro de las dos. Así que ¡felicidades!

Quique, eres mi ejemplo de perseverancia y logro. Tu me enseñaste mucho desde el día que me convertiste en la hermana grande. Gracias por todo, este trabajo también se lo debo a lo que me enseñaste siendo mi hermano.

Cris, gracias por entrar en nuestras vidas. Te dedico este trabajo porque es fruto de lo que papá me enseñó. Así puedes tener un pedacito del gran papá que fue.

Jorge, tú llegaste a mi vida justo antes de empezar estos cuatro años de locura. Estuviste conmigo cada una de mis guardias, estudiando junto a mí para cada examen. Sin un apoyo tan grande como el tuyo no habría llegado al final de la residencia. Empecé el R1 conociéndote y acabamos el R4 siendo una familia. Este trabajo es de los dos, porque tú y yo caminamos juntos, arando el mismo camino. Gracias por todo tu amor y apoyo.

Quiero agradecerles también a ustedes, Gloria y Amado, ¡mis abuelitos amados! Gracias por tener Fe en mí. Gracias por entender todas las fechas importantes que no pude estar presente por mi trabajo. Esto es resultado de todo ese esfuerzo. ¡La merolica se gradúa!

Dr. Halabe , Dr. Moreno y Dra. Jáuregui, gracias por haber puesto en mi un voto de confianza sin conocerme. Espero no haberlos decepcionado.

Dr. Soria, gracias por su guía y apoyo durante el proceso de la tesis. Definitivamente, este trabajo no habría sido posible sin usted.

Gracias a todos los que forman parte de la familia ABC. Gracias a mis compañeros residentes, de quienes aprendí mucho, tanto de medicina como de la vida. A los médicos tratantes y a las enfermeras.

Pero sin duda, a quienes más agradezco es a todos los pacientes de quienes aprendí. Por ustedes soy y a ustedes me debo. Gracias por la confianza que nos brindan. Espero nunca defraudarlos.

Tatiana Piña Ocampo

RESUMEN

El carcinoma paratiroideo es una causa rara de hiperparatiroidismo primario, su diagnóstico se basa principalmente en criterios histológicos. Recientemente se han descrito marcadores de inmunohistoquímica como la parafibromina y PGP 9.5 que son útiles en el diagnóstico diferencial con benignidad.

Se estudiaron 44 casos de tejido paratiroideo; 20 hiperplasias, 20 adenomas y 4 carcinomas, se evaluaron características clínicas, bioquímicas, histológicas e inmunohistoquímica (parafibromina y PGP 9.5) para el diagnóstico diferencial entre lesiones benignas y malignas.

Los carcinomas se presentaron a edad más temprana, sin otras características distintivas. Los niveles promedio de calcio sérico fueron de 9.8mg/dl en hiperplasia, 10.8mg/dl en adenoma y 13.1mg/dl en carcinoma. El promedio de la hormona paratiroidea fue 282 pg/ml, 357 pg/ml y 635.5 pg/ml respectivamente. Histológicamente los carcinomas presentaron capsula fibrosa, invasión vascular, capsular, extensión a tejidos blandos, pleomorfismo y ninguno metástasis.

La parafibromina fue positiva en el 100% de las hiperplasias y adenomas y negativa en el 66% de los carcinomas. La PGP 9.5 fue negativa en el 47.37% de las hiperplasias, 35% de los adenomas y el 50% tuvieron positividad en menos del 10% de las células. En los carcinomas la PGP 9.5 fue positiva en el 100%.

Por tanto los niveles de calcio y de PTH son útiles para sospechar malignidad, sin embargo el diagnóstico definitivo es morfológico y se demostró que la inmunohistoquímica es útil ya que la negatividad de parafibromina y positividad difusa de la PGP 9.5 favorece el diagnostico de carcinoma de paratiroides.

ABSTRACT

Parathyroid carcinoma is a rare cause of primary hyperparathyroidism. Its diagnosis is based on histologic criteria. Immunohistochemistry as a diagnostic tool has been described, using parafibromin and PGP 9.5 for differentiating between benign and malignant lesions.

We studied 44 cases of primary hyperparathyroidism; 20 hyperplasias, 20 adenomas and 4 carcinomas. We evaluated clinical characteristics, laboratory results, histology and immunohistochemistry staining with parafibromin and PGP 9.5 for the differential diagnosis of benign vs. malignant lesions.

Carcinomas presented at earlier ages, without any other distinctive characteristics. Average serum calcium levels were 9.8 mg/dl for hyperplasias, 10.8 mg/dl for adenomas and 13.1 mg/dl for carcinomas. Average PTH was 282 pg/ml, 357 pg/ml and 635 pg/ml respectively. On histologic evaluation, carcinomas had a fiber capsule, vascular and capsular invasion, soft tissue involvement and pleomorfism. Nine had metastatic disease. Parafibromin stained positive in 100% of hyperplasias and adenomas, and negative in carcinomas. PGP 9.5 was negative in 47.7% of hyperplasias and 35% of adenomas; 50% stained positive in less than 10% of the cells. All the carcinomas stained positive for PGP 9.5.

Calcium and PTH may help suspect a malignant etiology, nevertheless, definitive diagnosis is made by histology. We demonstrated that immunohistochemistry is useful in the aid of diagnosis, since negative parafibromin and diffuse positive PGP 9.5 favors the diagnosis of malignancy.

INTRODUCCIÓN

El hiperparatiroidismo primario es la causa más común de hipercalcemia en la población general, la mayoría de los casos es debida a una patología benigna de la paratiroides, sin embargo en aproximadamente el 1% del total del hiperparatiroidismo la enfermedad se debe a carcinoma de paratiroides^{1,2}.

El carcinoma de la glándula paratiroides es una entidad rara a nivel mundial. Tiene una alta mortalidad secundaria a las manifestaciones clínicas de la sobreproducción de hormona paratiroidea e hipercalcemia, por lo que un adecuado diagnóstico con consecuente manejo apropiado de la enfermedad, brinda la mayor posibilidad de supervivencia³.

El diagnóstico diferencial entre la patología benigna y maligna de la glándula paratiroides ha sido históricamente complicada ya que comparten características histológicas difíciles de diferenciar. La definición histopatológica del carcinoma paratiroideo recae sobre el hallazgo de invasión capsular, vascular y/o perineural o bien hallazgo de metástasis ganglionar o a distancia, sin embargo estos criterios inequívocos de malignidad no en raras ocasiones están ausentes⁴.

En años recientes se han publicado diversos estudios inmunohistoquímicos en tejido paratiroideo con resultados contradictorios y poco concluyentes. Una excepción es la valoración de la expresión de parafibromina, proteína expresada por el gen del hiperparatiroidismo 2 (HRPT2) que tiene funciones supresoras de tumor, en diversos estudios se ha reportado la constante asociación de falta de expresión de esta proteína con malignidad, sin embargo y aunque todos los estudios concluyen su utilidad diagnóstica, los valores de sensibilidad y especificidad son muy variables^{5,6}. Otra proteína conocida como PGP 9.5 (protein gene product 9.5), producto del gen UCHL1, que se expresa habitualmente en

tejido neural y en células neuroendócrinas, ha sido utilizada como probable marcador diagnóstico de malignidad paratiroidea aunque en mucho menor medida que la parafibromina⁷.

El uso de ambos marcadores, los cuales se encuentran actualmente accesibles, es una herramienta prometedora en el adecuado diagnóstico de los tumores paratiroideos, sin embargo debido a la rareza de la patología maligna paratiroidea (incidencia anual de 3.5-5.7 casos por cada 10 millones de habitantes), los estudios publicados suelen tener pocos casos, motivo por el cual es necesario aumentar el acervo de información para tener un panorama más amplio sobre la utilidad diagnóstica de éstos marcadores⁸.

El presente estudio analiza la expresión inmunohistoquímica de parafibromina y PGP 9.5 en lesiones benignas y malignas de la glándula paratiroides.

MARCO TEÓRICO

Las paratiroides son glándulas endocrinas localizadas a nivel cervical, generalmente en relación con la tiroides y se encargan de secretar la hormona paratiroidea que regula la homeostasis del calcio y el metabolismo óseo.

Fueron descritas por primera vez en 1849 por Sir Richard Owen mientras practicaba una autopsia en un rinoceronte, las describió como “pequeños y compactos cuerpos glandulares adheridos a la tiroides”. La primera descripción en humanos ocurrió en 1880 por Ivar Sandström, un estudiante de medicina en Suecia, y fue él quien sugirió el nombre de glándulas paratiroides⁹.

Las paratiroides derivan del endodermo faríngeo a las 5 semanas de gestación; las superiores se originan de la cuarta bolsa branquial y las inferiores de la tercera. El 90% de la población muestra de manera constante cuatro glándulas paratiroides: dos superiores y dos inferiores. En ocasiones pueden haber glándulas accesorias que se localizan principalmente a nivel de los polos inferiores de los lóbulos tiroideos, en la región tiro-tímica o en el timo, esto se atribuye principalmente a la migración anormal del tejido durante la embriogénesis⁹. En el aspecto clínico el hallazgo de paratiroides supernumerarias aumenta la recidiva hasta en un 8-10% en los casos de hiperplasia paratiroidea (primaria o secundaria)¹⁰.

Macroscópicamente suelen ser de color de amarillo-rojizo a marrón, según su contenido en adipocitos, estroma, células oxifílicas, y grado de vascularización: es marrón claro o color café si la glándula tiene abundante tejido adiposo y marrón oscuro si la glándula es más celular o tiene mayor vascularización.

Su forma es variada, depende de la localización y de la elasticidad. El 80% de las glándulas se describen de forma ovalada, 11% son alargadas, 5% son bilobuladas y 1% multilobuladas¹⁰. Son de consistencia blanda, una glándula normal mide de 4 a 6 mm de largo y 1 a 2 mm de ancho, el peso medio de una glándula es de 30 a

50 mg^{9,10}, aunque el peso en ocasiones puede ser sobreestimado, dependiendo cuanto tejido adiposo permanezca en la glándula al momento de su extracción. El peso combinado de todas las glándulas en un hombre sano es de alrededor 120 mg mientras que en mujeres sanas será de alrededor 145mg¹⁰, el peso máximo de las 4 glándulas juntas es en promedio de 208 mg¹¹. En el caso de pacientes con enfermedades crónicas las paratiroides pueden tener un peso menor en relación a glándulas normales.

Las paratiroides se encuentran revestidas por una cápsula delgada de tejido conectivo que se prolonga hacia el interior formando septos delgados, dividiendo la glándula en lóbulos. La celularidad es muy variable, en promedio corresponde al 74% del peso total. El tejido fibroso de las glándulas contiene un polo vascular con una arteria y una vena que se ramifican en vasos de menor calibre y penetran en los septos intraparenquimatosos. La glándula está rodeada por dos plexos de capilares linfáticos interconectados¹². Se describe una relación históricamente aceptada de 1:1 entre células y tejido adiposo como composición normal de las glándulas, sin embargo muchos estudios han indicado que el contenido de tejido adiposo puede ser inferior al 50% en la mayoría de los pacientes sanos⁹.

En el adulto se compone de células principales, oxifílicas y claras, estroma fibroso y una cantidad variable de tejido adiposo. Cada célula del parénquima esta separada del estroma adyacente por una membrana basal prominente.

Las células principales miden de 8 a 10 micrómetros, tienen un núcleo central con cromatina densa, las células principales del adulto tienen un citoplasma y membranas nucleares bien definidas. El citoplasma de amfófilico a ligeramente eosinófilico, con una apariencia vacuolada, secundaria al glucógeno intracitoplásmico y cantidad variable de lípidos.

Las células oxifílicas u oncocíticas tienden a desarrollarse alrededor de la pubertad, y su número se incrementa con la edad pudiendo formar nódulos

microscópicos pequeños; son de mayor tamaño que las principales, con un diámetro de 12-20 micrómetros. Tienen un citoplasma eosinofílico y granular, con núcleos redondos a ovalados, contienen abundantes mitocondrias y altos niveles de enzimas oxidativas.

El intersticio glandular contiene pequeñas cantidades de colágeno, capilares, linfáticos, pericitos y ocasionalmente, linfocitos. La cantidad de colágeno aumenta progresivamente con la edad. Las células adiposas son escasas en los niños, comienzan a aparecer justo antes de la pubertad y también aumentan en cantidad con los años, siendo máximo entre la tercera y quinta década. La mayoría de las glándulas tienen normalmente 20% de grasa.

Por inmunohistoquímica el tejido paratiroideo comúnmente expresa citoqueratinas de bajo peso molecular 8,18 y 19. Estudios recientes han demostrado que la citoqueratina 14 es muy útil y específica tanto para células tiroideas como paratiroideas. La vimentina es positiva en células estromales pero no así en células parenquimatosas¹².

Hormona Paratiroidea (PTH):

La paratormona (PTH) es un péptido de 84 aminoácidos. La porción amino terminal, la PTH(1-34) es crítica para su acción biológica, aunque pequeños fragmentos de hasta 11 aminoácidos pueden ser suficientes para activar a su receptor. Las regiones carboxilo terminales también se unen a una proteína de unión, pero no se ha definido de manera completa dicho receptor ni sus funciones específicas.

Su principal acción es mantener la concentración extracelular de calcio dentro de los estrechos parámetros fisiológicos (8.5 – 10.5 mg/dl). La regulación del calcio sérico es crítico para el adecuado funcionamiento celular, transmisión nerviosa, estabilidad de membranas, estructura ósea, coagulación y señales intracelulares¹.

La hormona actúa directamente tanto en el hueso al aumentar la actividad de los osteoclastos liberando así calcio de las reservas óseas, como a nivel renal, disminuyendo su excreción, e indirectamente en el intestino, secundario a la síntesis de 1,25(OH)₂D o calcitriol, la forma activa de la vitamina D, todo con la finalidad de elevar los niveles de calcio sérico.

Su producción está regulada estrictamente por la concentración sérica del calcio ionizado; la supresión de la transcripción de esta proteína es máxima con niveles de calcio sérico en niveles fisiológicos. En cambio en la hipocalcemia, la secreción de PTH aumenta de manera brusca, hasta cinco veces como máximo por encima de la secreción basal cuando el calcio sérico desciende desde su concentración normal hasta valores de 1.9 a 2 mmol/L (7.5 a 8 mg/100 ml).

Este mecanismo de retroalimentación es mantenido por los niveles de calcio extracelular, de modo que cualquier tendencia a la hipercalcemia suprime su producción y secreción y por otro lado, la hipocalcemia conlleva un aumento de ambos mecanismos.

Tras su liberación, la hormona: (1) aumenta la tasa de recambio óseo, aumentando el flujo de calcio del hueso al torrente sanguíneo, (2) disminuye la eliminación renal de calcio y (3) aumenta la eficacia para la absorción intestinal del calcio consumido en la dieta al estimular la producción de vitamina D en su forma activa, la 1,25(OH)₂D.

Los efectos inmediatos en los niveles del calcio sérico son principalmente secundarios al aumento del recambio óseo y en menor grado a la disminución de la excreción renal de calcio. Mientras que el mantenimiento de un adecuado balance en el tiempo resulta de la vitamina D y la absorción intestinal del mineral. La actividad homeostática de la hormona conserva la concentración sanguínea de calcio, a costa de la desmineralización ósea.

La PTH tiene múltiples acciones sobre el hueso, algunas directas y otras

indirectas. Si el estímulo de la PTH se prolonga, aumenta el número de células óseas, tanto de osteoblastos como de osteoclastos y se acelera el remodelamiento óseo; estos efectos son evidentes horas después de administrar la hormona y perduran horas después de suspender la PTH. Una exposición continua, durante días, a concentraciones elevadas de PTH produce incremento de la resorción ósea regulada por osteoclastos. En cambio, la administración intermitente de PTH, que eleva las concentraciones hormonales por 1 a 2 h cada día, estimula la formación de hueso más que su destrucción.

Los osteoblastos, los cuales poseen los receptores PTH/PTHrP son indispensables para que se produzca el efecto osteógeno de la PTH; los osteoclastos, que median el catabolismo óseo no tienen dichos receptores. La estimulación de osteoclastos mediada por PTH es indirecta y actúa de modo parcial, a través de citocinas liberadas por osteoblastos, para activar los osteoclastos; es indispensable la presencia de osteoblastos para que la PTH active a los osteoclastos y estos se encarguen de la resorción de hueso.

Existen diferentes patologías asociadas a la disminución o al aumento en la producción de PTH y consecuentemente a alteraciones en los niveles de calcio sérico, presentándose un estado de hipo o hiperparatiroidismo, respectivamente¹.

Ausencia de hormona paratiroidea:

El hipoparatiroidismo es una enfermedad endócrina poco común caracterizada por hipocalcemia e hiperfosfatemia secundarias a un déficit de hormona paratiroidea.

Ocurre tras una disminución en la secreción de la hormona por destrucción glandular (autoinmune, postquirúrgica), alteraciones en su desarrollo o por alteración en la producción y regulación de la secreción de la hormona.

Actualmente el mecanismo patogénico más frecuente es el iatrógeno, posterior a

intervención quirúrgica en las estructuras del cuello, que pueden originar un estado de hipoparatiroidismo transitorio (con incidencia que va desde el 6.9% al 46%, dependiendo en gran parte de la experiencia del cirujano) o crónico (definido como hipoparatiroidismo presente posterior a los 6 meses de la cirugía)¹³.

Cuando no se trata de una alteración postquirúrgica, la forma más frecuente es de etiología autoinmune, ya sea por destrucción del tejido glandular o por anticuerpos activadores del receptor sensor del calcio que secundariamente disminuye la secreción de PTH, éste último puede ser una causa aislada y transitoria de hipoparatiroidismo o parte de un síndrome poliglandular autoinmune, especialmente del tipo 1¹.

Otras causas menos frecuentes son las congénitas (Síndrome de DiGeorge, Síndrome de Barakat, Kearn-Sayre), historia de radiación en cabeza y cuello, enfermedades infiltrativas (amiloidosis, sarcoidosis y depósito de metales), asociado a VIH y alteraciones en el desarrollo glandular^{13,14}. Existe también un estado de hipoparatiroidismo funcional, secundario a hipomagnesemia, la cual se acompaña de deficiencia de liberación de PTH y de menor reactividad a la hormona.

El diagnóstico se confirma por la presencia de hipocalcemia junto con un nivel de PTH inapropiadamente bajo en ausencia de hipomagnesemia o falla renal. Se puede acompañar además con hiperfosfatemia, niveles de vitamina D bajos y fosfatasa alcalina normal.

Las manifestaciones se pueden dividir por sistemas, es decir neuromusculares (tetania, fasciculaciones, parestesias, confusión, síndrome orgánico cerebral, edema de papila, convulsiones y calcificación de los ganglios basales), cardíacas (prolongación del intervalo QT, insuficiencia cardíaca congestiva refractaria),

dermatológicas (impétigo herpetiforme, psoriasis pustular, uñas frágiles) y presencia de cataratas subcapsulares².

El tratamiento depende de un adecuado diagnóstico diferencial, del grado de la hipocalcemia y la sintomatología, esencialmente corresponde a una adecuada ingesta más suplementos de calcio en la dieta y tratamiento endovenoso en casos de hipocalcemia severa y/o sintomática.

Hiperparatiroidismo:

El hiperparatiroidismo es un trastorno generalizado del metabolismo del calcio, de los fosfatos y del hueso por aumento de secreción de la hormona paratiroidea. Es una entidad relativamente común que ocurre en el 0.1- 0.3% de la población general. Puede ser primario, secundario (ej. enfermedad renal crónica) o terciario, cuando a partir de la hiperplasia secundaria, se genera automatismo funcional de una de las glándulas^{1,14}.

El hiperparatiroidismo primario es más común en el sexo femenino (relación 4:1), tiene una incidencia anual de 0.2% en personas >60 años, con una prevalencia estimada, incluso en pacientes asintomáticos no diagnosticados de aproximadamente 1%¹⁴.

Casi el 99% de los casos es debido a tumores benignos (85% corresponde a adenomas y 15% a hiperplasia). Causas menos comunes corresponden al carcinoma paratiroideo (<1%) y aún más raro, a paratiromatosis (tejido paratiroideo ectópico hiperfuncional, esparcido en el área cervical tras la siembra del tejido durante una paratiroidectomía o bien por hiperplasia de restos paratiroideos embrionarios)².

La forma de presentación en el 90% de los casos es esporádico, sin embargo existen formas familiares con patrón de herencia autosómico dominante, que a su vez puede ser aislado, asociado a tumores mandibulares, a síndrome de neoplasia

endócrina múltiple, hipercalcemia hipocalciúrica familiar y formas secundarias a administración de medicamentos (ej. Litio).

Hiperplasia:

Se define como el aumento en el número absoluto de la celularidad con proliferación de células principales habitualmente que afecta más de una glándula paratiroidea. Es la segunda causa más común de hiperparatiroidismo (los adenomas son más frecuentes) corresponden al 7-15% de los casos^{15,16}. Es más frecuente en mujeres, con una relación 2-3:1 y la mayoría se presenta en la quinta década de la vida.

Las glándulas hiperplásicas macroscópicamente son homogéneas, en ocasiones nodulares y de color rojizo. Microscópicamente hay un aumento de la celularidad en relación al tejido adiposo, con predominio de células principales, y en menor medida de células claras y oxifílicas. Las células principales son de mayor tamaño que en las glándulas normales, exhiben un aumento de organelos citoplasmáticos incluyendo número de mitocondrias, retículo endoplásmico rugoso y aparato de Golgi. Ocasionalmente hay gránulos secretores y una moderada cantidad de glucógeno citoplásmico. En etapas tempranas las células están organizadas en pequeños islotes que progresivamente se reorganizan en forma de cordones, aumentando progresivamente de tamaño y peso.

Su diferenciación histológica del adenoma puede ser complicada.

Adenoma:

Son neoplasias benignas localizadas con mayor frecuencia en las paratiroides inferiores, aunque en 6 a 10% de los casos se localizan en el timo, tiroides, pericardio o detrás del esófago¹⁴. La etiología no está bien definida, principalmente se ha relacionado a antecedente de radiación en cabeza y cuello¹².

Se caracteriza por la proliferación de células principales, formando un nódulo tumoral, usualmente único (su prevalencia en dos o más glándulas es del 6%)¹⁵. Suelen ser pequeñas, en promedio de 0.2 a 10 g (aunque se han documentado grandes adenomas de hasta 300 gramos) y de 1 a 3 cm en su eje mayor.

Las glándulas adenomatosas macroscópicamente son ovoideas, de color naranja a café, y de apariencia homogénea, recubiertos por una delgada capa de tejido conectivo. Histológicamente está constituido por células principales con una cantidad variable de células claras que reemplazan la arquitectura normal de la glándula, la cual pierde su morfología característica y hay disminución o ausencia del tejido adiposo. Se han descrito adenomas predominantemente de células oxifílicas, pero estos son raros y sin consecuencias endocrinológicas¹⁵.

Las células principales de los adenomas suelen ser más grandes que las del parénquima normal, son de citoplasma vacuolado y pueden presentar glucógeno o lípidos. Los núcleos son redondos, en ocasiones muestran cambios degenerativos que pueden dificultar el diagnóstico diferencial con el carcinoma.

Las células se distribuyen en patrón nodular, trabecular, folicular, acinar, papilar o pseudopapilar, aunque usualmente en patrones mixtos. El estroma usualmente es fibrovascular, pueden estar presentes algunos cambios degenerativos, como necrosis, calcificaciones, células inflamatorias y granulomas de colesterol.

Las células son positivas a la PTH, a la cromogranina A, a la sinaptofisina, al RCC y a las citoqueratinas 8, 18 y 19, y el TTF-1 es negativo¹².

Existen figuras mitóticas hasta en el 70% de los casos¹⁶, la actividad proliferativa medida con el Ki-67 suele ser menor al 4%, es así que cifras mayores al 5% obligan a descartar carcinoma, sin embargo esta característica no es del todo absoluta^{12,16}.

Otros marcadores del ciclo celular como p53, bcl-2, p27, ciclina D1 y la proteína del gen del retinoblastoma han tenido resultados controvertidos en cuanto a su

utilidad diagnóstica ¹⁶. Hay otros marcadores como la parafibrina que se ha descrito positiva (presente) en los adenomas e hiperplasias y negativa (ausente) en los carcinomas¹⁶.

Los principales diagnósticos diferenciales de los adenomas son la hiperplasia, los adenomas atípicos y el carcinoma de paratiroides.

Carcinoma de paratiroides:

El carcinoma paratiroideo es infrecuente y en la gran mayoría (>95%) secreta PTH, con las consiguientes manifestaciones clínicas de hipercalcemia.

Son de difícil diagnóstico preoperatorio, a menos que presenten enfermedad a distancia o invasión evidente a los tejidos que rodean a la glándula. Sin embargo hay algunos datos clínicos y bioquímicos (serológicos) que en ocasiones pueden despertar la sospecha.

El carcinoma de la glándula paratiroides tiene una incidencia anual de aproximadamente 3.5-5.7 casos por cada 10 millones de habitantes, representa el 0.005% de todas las enfermedades oncológicas y corresponde a menos del 1% de las causas de hiperparatiroidismo primario ^{3,8,17,18}.

No presenta predominio de género y es más frecuente en la quinta década de la vida, es decir 10 años menor al promedio de la enfermedad benigna (44-48 años vs 56-58 años)^{3,8}.

Se ha reportado una mayor prevalencia en los pacientes con el síndrome de tumor hiperparatiroideo-mandibular (HPT-JT) quienes en su mayoría son portadores de mutaciones en el gen HRPT2/CDC73, el cual también se encuentra mutado en los carcinomas de paratiroides esporádicos³.

La etiología es incierta, se ha intentado relacionar a la exposición a radiación local, especialmente durante la infancia, sin embargo hasta el momento no se ha podido

confirmar esta hipótesis^{3,8,17}. Otros factores postulados son el hiperparatiroidismo secundario de larga evolución¹⁷ y la neoplasia endócrina múltiple tipo 1.

Las manifestaciones clínicas son secundarias a la hipercalcemia más que por el tumor en sí mismo.

Existen algunos datos clínicos y bioquímicos que sugieren el diagnóstico de carcinoma, como es la edad de presentación, los niveles de calcio sérico y de PTH muy elevados³.

Los órganos blanco de la enfermedad son el riñón y el hueso. Las manifestaciones óseas incluyen osteítis fibrosa quística, resorción ósea subperióstica, cráneo en “sal y pimienta”, ausencia de lámina dura, osteopenia difusa, osteoporosis, dolor óseo y fracturas patológicas y están presentes en el 22-91% de los pacientes al diagnóstico^{3,8}.

Las complicaciones renales (nefrolitiasis, nefrocalcinosis, disminución del filtrado glomerular y cólicos renales) se presentan en el 32-60% de los carcinomas paratiroideos. El involucro renal por sí solo no es específico de malignidad, sin embargo las manifestaciones óseas y renales de manera concomitante se encuentran hasta en el 50% de los pacientes al diagnóstico mientras que es extremadamente raro en las causas benignas⁸.

Clínicamente puede detectarse hasta en el 50% un tumor palpable en el cuello, puede presentar disfonía por afección del nervio laríngeo recurrente. Además se pueden identificar otros datos clínicos relacionados a la hipercalcemia como pancreatitis (4-6%), anemia y úlcera péptica.

Los niveles de PTH se elevan de 3 a 10 veces sobre su valor normal (14-73 pg/ml), aunque no se ha definido un punto de corte específico para el carcinoma, mientras que en las causas benignas rara vez se duplica.

El calcio sérico en el carcinoma es marcadamente más elevado que en su contraparte benigna. El carcinoma lo eleva a 14.6 - 15 mg/dl en promedio o bien,

3 a 4 veces sobre el valor normal, se han reportado cifras de hasta el 60% de los pacientes con niveles por arriba de 14 mg/dl. Existe un mínimo porcentaje de pacientes con normocalcemia y carcinoma de paratiroides (carcinomas no productores).

Además, invariablemente, estos niveles de calcio se presentan con la clínica típica de hipercalcemia (fatiga, náusea, debilidad, pérdida de peso, vómito, poliuria, polidipsia, dolor óseo)⁸.

Se puede documentar también elevación de la fosfatasa alcalina, fósforo sérico normal a bajo y en algunos pacientes se elevación de las subunidades α y β de la hCG.

Los estudios de imagen pueden ser útiles para identificar la glándula afectada, sin embargo no orienta sobre su naturaleza benigna o maligna. Algunas características ultrasonográficas que sugieren a pensar en una neoplasia maligna son heterogeneidad, hipogenicidad y bordes irregulares, sin embargo éstas no siempre están presentes ni son 100% específicas³.

Se debe evitar la toma de biopsia por aspirado con aguja fina cuando se tiene la alta sospecha de malignidad, ya que existe un alto riesgo de siembra tumoral en el trayecto de la aguja.

El diagnóstico requiere de una alta sospecha clínica y se puede sugerir por los hallazgos macroscópicos durante el transoperatorio, aunque únicamente se confirma con el análisis histopatológico.

El tumor es típicamente descrito como lobulado, de una consistencia ahulada a dura, rodeada de una capsula fibrosa gruesa que se adhiere de manera extensa al tejido circundante. Los sitios más comunes de invasión local son la glándula tiroidea y nervio laríngeo recurrente ipsilaterales, el esófago y la tráquea. Hay metástasis ganglionares en el 3-19% de los pacientes y metástasis a distancia en el 4%⁸. Los sitios de metástasis más comunes son el pulmón, hígado y hueso⁸.

Los hallazgos microscópicos pueden ser muy ambiguos y el diagnóstico definitivo se realiza si se identifica invasión capsular, invasión vascular, invasión perineural, presencia de capsula fibrosa gruesa con septos fibrosos en la neoplasia, extensión a los tejidos blandos que lo rodean y la única característica inequívoca de malignidad es la presencia de metástasis. La invasión vascular debe estar presente en la cápsula tumoral o en los tejidos adyacentes, más que en el tejido tumoral.

Similar a los adenomas, la mayoría de los carcinomas muestra un patrón de crecimiento sólido o trabecular y con menos frecuencia patrón folicular o acinar.

Los carcinomas se componen en su mayoría, al igual se su contraparte benigna, por células principales. Puede ocurrir también como en los adenomas, casos de tumores con predominio de células oncocíticas, en la misma proporción además que los casos benignos.

La actividad mitótica es en extremo variable, incluso en algunos carcinomas las mitosis son difíciles de distinguir. El Ki-67 tiene un valor diagnóstico limitado, un valor mayor al 5% sugiere pero no es definitiva de malignidad. La cuantificación del ADN tampoco es de utilidad ya que los adenomas pueden ser aneuploides ¹².

Por tanto la diferencia diagnóstica entre una lesión benigna y maligna puede resultar en extremo complicada y representa un reto para el patólogo. En 1973, Shantz y Castelman, basados en 70 casos de carcinoma paratiroideo establecieron criterios para el diagnóstico histológico de esta enfermedad e incluyen: 1) presencia de células principales con patrón lobular y separadas por septos fibrosos gruesos, 2) invasión capsular y/o vascular y 3) mitosis, sin embargo ninguno estos criterios es patognomónico.

Algunos pacientes con hiperparatiroidismo primario morfológicamente pueden presentar criterios de malignidad y tienen un curso clínico compatible con benignidad. Estos tumores son usualmente clasificados como adenomas atípicos.

Fernandez-Ranvier y cols informaron los hallazgos clínicos, bioquímicos e histológicos en lesiones paratiroides de 48 pacientes (28 carcinomas, 7 adenomas atípicos y 13 paratiromatosis) quienes habían sido diagnosticados y tratados entre 1966 y 2005⁴. Los pacientes con carcinoma y adenomas atípicos presentaron tamaño tumoral más grande, en el 82% de los carcinomas se identificó una cápsula fibrosa con invasión a tejidos circundantes y tiroides, sorprendentemente el 86% de los adenomas atípicos tuvieron esta misma característica. Todos los carcinomas presentaron invasión capsular, vascular y metástasis ganglionar y a distancia. Los adenomas atípicos se informaron como tejido con hallazgos sugerentes de carcinoma y mostraron las siguientes características: capsula fibrosa gruesa, trabéculas fibrosas, patrón de crecimiento trabecular, pleomorfismo nuclear pero no se identificó invasión vascular, perineural ni metástasis.

La persistencia y recurrencia de la enfermedad fue más común en los pacientes con carcinoma. El 71.4% de los pacientes con carcinoma desarrollaron metástasis ganglionares o a distancia y su presencia se asoció a peor pronóstico y muerte secundario a las consecuencias metabólicas de la hipercalcemia refractaria. Ningún paciente con adenoma atípico tuvo evidencia de metástasis.

Este estudio refleja la dificultad diagnóstica a la que se enfrenta el patólogo al estudiar un tejido paratiroideo anormal, ya que las características histológicas son similares, sin embargo la morbimortalidad es claramente distinta. Por este motivo se han buscado continuamente nuevos parámetros que permitan distinguir la enfermedad benigna de la maligna.

A lo largo de los años múltiples investigadores se han enfocado en el análisis inmunohistoquímico para el diagnóstico de carcinoma paratiroideo. Diversos oncogenes y genes supresores de tumor han sido asociados, en especial aquellos relacionados al ciclo celular. En 1994 Cryns y cols reportaron que los adenomas

son consistentemente positivos para retinoblastoma mientras que los carcinomas son negativos, desde entonces ningún otro estudio ha logrado reproducir estos hallazgos⁵.

Los índices de actividad proliferativa han mostrado mayor actividad en los carcinomas, sin embargo no se ha logrado establecer un valor de corte ya que estos suelen ser similares a los del adenoma, por lo que actualmente se sugiere la búsqueda intencionada de datos morfológicos de carcinoma de paratiroides en los casos que presenten Ki67 mayor al 5%^{5,12}.

Un abordaje adicional incluye el uso de anticuerpos contra p53, Erickson y cols reportaron que los carcinomas tienen una disminución tres veces por debajo del valor normal comparado con los adenomas, además estos hallazgos sugieren que un p53 bajo y un Ki67 elevado son altamente sugerentes de carcinomas, estos resultados aún deben ser confirmados en la literatura⁵.

La ciclina D1 no ha demostrado ser útil ya que tanto los adenomas como los carcinomas sobreexpresan esta proteína. Se han reportado resultados muy variables en cuanto al porcentaje de expresión, Vasef reportó sobreexpresión en el 91% de los carcinomas, en el 39% de los adenomas y en el 61% de los casos de hiperplasia, mientras que Haven informó una positividad del 57%, 14% y 43% respectivamente^{5,19}.

Por tanto con los marcadores anteriormente descritos no son de utilidad diagnóstica^{8,17}.

Recientemente se ha estudiado el gen HRPT2/CDC73, localizado en el cromosoma 1q21-q31⁸, que es un gen supresor tumoral, responsable del síndrome "tumor hiperparatiroideo-mandíbula", fue descrito por Carpten y cols en el 2002¹¹, el cual ha ofrecido la mejor evidencia de asociación entre una mutación genética y la aparición de la enfermedad. Este aparece con mayor frecuencia en pacientes con HPT-JT que en aquellos con hiperparatiroidismo primario (15% vs 1%).

El rol de esta mutación fue posteriormente descrita por Howell y cols en el 2003 al encontrar la mutación en cuatro de cuatro casos de carcinoma esporádico y en ninguno de 25 casos de adenomas paratiroides. En ese mismo año, Shattuck y cols encontraron la mutación HRPT2 en 10 de 15 carcinomas paratiroides esporádicos. La mayoría de las mutaciones son sin sentido y resultan en la disminución y/o la pérdida de expresión del producto del gen HRPT2/CDC73, la proteína conocida como parafibromina¹⁷.

Debido a la elevada presencia de carcinomas asociados al HPT-JT con mutaciones germinales en el HRPT2, se comenzó a investigar esta asociación con casos esporádicos de carcinomas. Diversos análisis confirmaron la presencia de mutaciones somáticas en el HRPT2 en carcinomas paratiroides esporádicos con una prevalencia variable del reportada del 60 al 100%^{3,17}.

La fuerte asociación sugiere que este evento molecular está involucrado en la patogénesis del carcinoma paratiroideo. Sin embargo también han surgido estudios con resultados contradictorios, Haven y cols informaron mutaciones inactivadoras del HRPT2 en sólo 4/28 casos (15%) de carcinoma de paratiroides, aunque estos tumores fueron clasificados como malignos únicamente basados en características histopatológicas y como ya se ha mencionado, estos criterios son poco específicos¹⁷.

Por otra parte, mutaciones en el HRPT2 solo rara vez se han encontrado en adenomas paratiroides, con una prevalencia de apenas 1.8%. Estas observaciones sugieren que la mutación en el HRPT2 y las alteraciones en la parafibromina tienen un rol relevante en los carcinomas paratiroides y limitado en la patogénesis de los adenomas.

La parafibromina (enfermedad paratiroidea y lesiones fibro-óseas) es una proteína de aproximadamente 60 kDa, compuesta por 531 aminoácidos, con homología estructural a una proteína del *Saccharomyces cerevisiae* conocida como Cdc73,

miembro del complejo del factor 1 asociado a polimerasa (PAF1) , componente de una ARN polimerasa involucrada en la transcripción y elongación del ARN¹³ y responsable de metilación y ubiquitinación de histonas¹¹.

Es una proteína de localización predominantemente nuclear, con funciones en el remodelamiento de la cromatina que resulta en mecanismos regulatorios en la transcripción genética, además tiene actividad supresora tumoral al inducir apoptosis e inhibir el ciclo celular en la fase de G1-S, así como reguladora directa de expresión de factores de crecimiento al unirse a sus promotores¹¹. Su rol como proteína supresora de tumores se identificó tras observar que las mutaciones en el gen HRPT2 están frecuentemente asociadas a alteraciones en su expresión y consecuentemente en la aparición de los carcinomas.

Tras los estudios iniciales, diversos investigadores comenzaron a relacionar la expresión de la proteína con el carcinoma de paratiroides y su posible utilidad como herramienta diagnóstica.

El primer estudio reportado fue en el 2004, por Tan y cols, quienes desarrollaron un anticuerpo monoclonal antiparafibromina y posteriormente realizaron inmunotinciones en 52 carcinomas, 6 casos indeterminados, 88 casos benignos y 9 adenomas relacionados al síndrome HPT-JT. Reportaron que la pérdida de la expresión y consecuentemente presencia de la parafibromina en el tejido neoplásico tiene una sensibilidad del 96% y especificidad del 99% en el diagnóstico del carcinoma de paratiroides¹⁹, estos hallazgos fueron confirmados posteriormente por un grupo independiente quienes analizaron tejido paratiroideo de 115 pacientes y reportaron una menor sensibilidad (76% para los carcinomas esporádicos y 75% para los relacionados al síndrome HPT-JT)¹⁹, estas diferencias fueron explicadas debido a que el segundo estudio únicamente clasificó las tinciones como carcinoma en ausencia del 100% de tinción de parafibromina mientras que en el estudio del 2004 una pérdida difusa en la tinción de la proteína se clasificó como carcinoma.

Desde entonces se han publicado múltiples estudios que apoyan el uso de la parafibromina en el diagnóstico de carcinoma de paratiroides, con resultados en cuanto a su sensibilidad y especificidad variables. Cetani y cols estudiaron 22 adenomas, 11 carcinomas y 4 adenomas atípicos. Los casos fueron considerados positivos en caso de detectarse inmunomarcación nuclear y se cuantificó de acuerdo al porcentaje de células positivas, independientemente de la intensidad de la tinción, mientras que los tumores se calificaron como negativos cuando no se encontró tinción nuclear. En los 11 casos de carcinoma (4 de los cuales presentaron metástasis al diagnóstico) la tinción con parafibromina resultó negativa tanto en la paratiroides como en la metástasis. Para los adenomas, todos menos uno fueron positivos para la inmunotinción. En cuanto a los adenomas atípicos, dos fueron positivos y dos negativos. Por tanto concluyen que la pérdida de parafibromina es predictor de malignidad, con sensibilidad del 100% (IC 95%) y especificidad del 88% (IC95%)¹⁹. Posteriormente Kyung Kim y cols estudiaron 18 adenomas y 8 carcinomas, 17 de los 18 adenomas fueron positivos con intensidad elevada y positividad difusa y el caso restante fue negativo. Además 6 de los 8 carcinomas mostraron absoluta o relativa pérdida de parafibromina y los dos casos restantes fueron positivos. Por tanto informaron sensibilidad del 75% y especificidad del 94.4%¹⁹.

Una constante limitante en todos los estudios es el pequeño número de casos de carcinomas de paratiroides, así como la falta de estandarización en la forma de reporte de positividad vs. negatividad.

A principios de la década de los ochenta, se describió otra proteína la cual también puede ser identificada por inmunohistoquímica y junto con la parafibromina, podría tener un papel importante en el diagnóstico certero de los carcinomas paratiroides. Se trata de la PGP 9.5 (protein gene product 9.5), producto del gen UCHL-1. La PGP 9.5 es una hidrolasa carboxi-terminal expresada en tejido neural y neuroendocrino, la cual ha tenido amplio uso como marcador citoplásmico de

tumores neuroendócrinos. Howell y cols estudiaron la expresión de parafibromina y PGP 9.5 en 146 tumores paratiroides y en 9 muestras de tejido normal. Concluyeron que la positividad citoplásmica para PGP 9.5 tiene una sensibilidad del 78% para diagnóstico de carcinoma paratiroideo y la negatividad completa de la parafibromina tiene una sensibilidad del 67% y especificidad del 100%, por lo que la pérdida de expresión de parafibromina correlaciona adecuadamente con la positividad citoplásmica de la PGP 9.5. Estos autores proponen el uso de la PGP 9.5 como complemento en el diagnóstico de los carcinomas de paratiroides⁷.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Las glándulas paratiroides son fundamentales en el metabolismo del calcio y son afectadas por distintas patologías benignas y malignas que generan aumento o disminución de su función. Existen diversas patologías que generan incremento primario en la función de las glándulas (hiperparatiroidismo), éstas incluyen la hiperplasia, adenoma, adenoma atípico y carcinoma de paratiroides. El diagnóstico se realiza mediante la correlación clínica, serológica, imagenológica/medicina nuclear y anatomopatológica. Los puntos críticos de la patología de paratiroides radican en la diferencia entre adenoma, adenoma atípico y carcinoma. El carcinoma es diagnosticado mediante criterios histopatológicos precisos, que en caso de que no puedan ser demostrados o no se cumplan en su integridad entra en el diagnóstico de adenoma atípico. Es importante tener herramientas diagnósticas complementarias para diferenciar las distintas enfermedades que afectan a la glándula paratiroides ya que el tratamiento y pronóstico es completamente diferente, es por este motivo que se analiza la utilidad de la expresión inmunohistoquímica de la parafibromina y PGP 9.5 en lesiones benignas y malignas de la glándula paratiroides.

JUSTIFICACION

Es importante poder diferenciar las distintas patologías que afectan de manera primaria a la glándula paratiroides y generan aumento de su función con consecuencias sistémicas por la alteración en el metabolismo del calcio, ya que tanto el tratamiento como el pronóstico son diferentes. En ocasiones los criterios histopatológicos que permiten diferenciar entre adenoma y carcinoma son difíciles de ser interpretados, por lo que marcadores de inmunohistoquímica complementarios como la parafibromina y el PGP 9.5 pueden contribuir en este proceso.

HIPÓTESIS

Los anticuerpos estudiados por inmunohistoquímica PGP 9.5 y parafibromina representan una herramienta diagnóstica útil para poder diferenciar entre hiperplasia y neoplasias benignas de paratiroides del carcinoma paratiroideo.

OBJETIVOS

OBJETIVO GENERAL

Analizar la expresión inmunohistoquímica de parafibromina y PGP 9.5 en carcinoma de glándula paratiroides y definir su utilidad en el diagnóstico diferencial de lesiones benignas.

OBJETIVOS ESPECIFICOS

- Analizar las características macroscópicas (tamaño, peso e integridad de la cápsula) de los carcinomas de paratiroides.
- Describir las características histológicas (invasión capsular, invasión vascular, patrón de crecimiento, necrosis, mitosis) de los carcinomas de paratiroides.
- Comparar la expresión inmunohistoquímica de parafibromina y PGP 9.5 en lesiones benignas y malignas que afectan a la glándula paratiroides.

TIPO DE ESTUDIO

- Es un estudio retrospectivo, descriptivo y analítico.

CRITERIOS DE INCLUSION

- Pacientes con el diagnóstico anatomopatológico de lesiones benignas y malignas de la glándula paratiroides realizado en el departamento de Patología del Centro Médico ABC en el periodo comprendido de enero del 2009 a julio del 2014.
- Casos que cuenten con laminillas y bloques de parafina en el archivo del Departamento de Patología Quirúrgica y Molecular del Centro Médico ABC.

CRITERIOS DE EXCLUSION

- Casos que no tengan bloques de parafina o laminillas en el archivo de Patología del Centro Médico ABC para realizar estudios complementarios.

VARIABLES DEPENDIENTES

- Sexo, edad, diagnóstico, datos clínicos y estudios de laboratorio.

LIMITES

Tiempo: enero del 2009 a julio del 2014

Espacio: Centro Médico ABC Campus Observatorio y Campus Santa Fé

Sector: Departamento de Patología Quirúrgica y Molecular

VARIABLES INDEPENDIENTES

Resultados de inmunohistoquímica y enfermedades concomitantes.

MATERIAL Y METODOS

Es un estudio retrospectivo, descriptivo y analítico de lesiones benignas y malignas de la glándula paratiroides diagnosticadas en el Departamento de Patología Quirúrgica y Molecular del Centro Médico ABC durante el periodo de enero del 2009 a julio del 2014.

Se seleccionaron al azar 20 casos de hiperplasia de paratiroides, 20 casos de adenoma de paratiroides y se identificaron un total de 4 casos de carcinoma de paratiroides. De cada caso se obtuvieron los datos clínicos como la edad, el género, la sintomatología predominante, enfermedades asociadas y antecedentes familiares de neoplasias endócrinas, así como los estudios de laboratorio pertinentes: niveles de calcio sérico y hormona paratiroidea molécula intacta.

Se recolectaron de los informes de patología las características macroscópicas de las lesiones, con énfasis en el tamaño en centímetros, el peso en miligramos, la integridad de la cápsula y la fragmentación del tejido. Se revisaron las laminillas de todos los casos, donde se verificó el diagnóstico y en los casos de carcinoma de paratiroides se analizó el patrón de crecimiento (sólido, trabecular), la presencia de necrosis y mitosis en 10 campos de 40x, invasión vascular, invasión perineural, invasión capsular y atipia citológica.

De cada caso se seleccionó un bloque de parafina representativo y se realizaron estudios de inmunohistoquímica mediante el método estándar de avidina-biotina-peroxidasa utilizando los anticuerpos PGP 9.5 (BioSB, rabbit polyclonal; 1:600) y parafibromina (Santa Cruz, mouse monoclonal IgG; 1:400).

En el caso de la parafibromina se analizó la presencia o ausencia de inmunomarcación nuclear y se dividió de acuerdo a la intensidad en leve, moderado e intenso, y de acuerdo al porcentaje de células positivas en cuatro grupos de: 0 a 25%, 26 a 50%, 51-75% y más de 75%.

De igual manera se realizó la cuantificación de la expresión de PGP 9.5 en el núcleo y en el citoplasma, considerando la intensidad (leve, moderado, intenso) y el porcentaje de positividad de las células (0 a 25%, 26 a 50%, 51-75% y más de 75%).

Con los resultados obtenidos se realizó el análisis de la expresión de inmunohistoquímica de los anticuerpos señalados junto con los datos clínicos y anatomopatológicos.

RESULTADOS

Se estudiaron un total de 44 casos, 20 diagnosticados como hiperplasia paratiroidea, 20 como adenoma paratiroideo y cuatro como carcinoma paratiroideo.

De todos los casos se obtuvieron los datos clínicos y bioquímicos, así como las laminillas y bloques de parafina para su revisión histológica y realización de estudios de inmunohistoquímica. Dos casos de hiperplasia paratiroidea y uno de carcinoma paratiroideo no contaron con datos clínicos ni bioquímicos. Un caso de carcinoma no contó con bloque de parafina para complementar el estudio con parafibromina, sin embargo contó con la PGP 9.5. que fue analizada.

Los casos de hiperplasia paratiroidea fueron más frecuentes en mujeres, con una relación 8:1 y la edad promedio fue de 57.2 años. Desde el punto de vista bioquímico el promedio de los niveles de calcio sérico fue de 9.6 mg/dl, y en los casos en los que se contó con niveles de albúmina sérica, el promedio de calcio corregido fue de 9.8 mg/dl. Solo un caso tuvo niveles superiores a los límites normales de calcio (10.5 mg/dl).

El promedio de la hormona paratiroidea molécula intacta (PTHi) fue de 282 pg/ml, lo que corresponde a un factor de incremento de 3 respecto a los niveles considerados como normal-alto en nuestro laboratorio.

Respecto a la clínica, las únicas dos variables que constantemente se encontraron reportadas en los expedientes fueron astenia/adinamia/cansancio e historia de litiasis renoureteral. De éstos, el 15% de los pacientes reportaron cansancio y el 5% antecedente de litiasis renal (Ver tabla 1).

Un caso de hiperplasia estaba asociado a enfermedad renal crónica en tratamiento sustitutivo con hemodiálisis y osteodistrofia renal secundaria, por lo que la etiología probablemente sea secundaria, sin embargo no tuvo características morfológicas ni inmunohistoquímicas distintas.

En el estudio histológico todas las glándulas con hiperplasia estuvieron conformadas en distinta proporción por células principales, células oxifílicas y tejido adiposo. El tamaño promedio fue de 1.13 cm. y el peso promedio fue de 215.13 mg.

Por inmunohistoquímica el 100% de los casos fueron positivos a la parafibromina, el 94.73% mostraron positividad en más del 75% de las células y el 73.68% tuvieron positividad en más del 90% de las células. Solo un caso mostró positividad en el 50% de las células. De acuerdo a la intensidad el 78.95% fue intensa, el 10.53% moderada y solo un caso tuvo positividad leve (Ver figura 1).

La PGP 9.5 fue negativa en el 47.37% de los casos. En el 42.10% hubo positividad en menos del 10% de las células y solo dos casos (10.53%) mostraron positividad del 30%. De acuerdo a la intensidad en el 30% de los casos fue leve, en el 50% moderada y en el 20% intensa (Ver tabla 2 y figura 1).

Los adenomas de paratiroides fueron más frecuentes en mujeres, con una relación 4:1 y la edad promedio de presentación fue de 58 años. Desde el punto de vista bioquímico el promedio de los niveles de calcio sérico al ingreso fue de 10.8 mg/dl, lo que corresponde a 0.3 mg/dl por encima del valor normal-alto en nuestro laboratorio (10.5 mg/dl), sin embargo al realizar el análisis de manera individual, el 50% de los casos presentó niveles de calcio por encima de 11 mg/dl.

El 60% de los pacientes contaron con medición de albúmina sérica al ingreso, lo que permitió realizar cálculo de niveles de calcio sérico corregido para albúmina, donde el promedio fue de 10.8 mg/dl, y de igual manera, en la mitad de éstos se documentaron niveles por encima de los 11 mg/dl.

El promedio de la hormona paratiroidea, molécula intacta (PTHi) fue de 357 pg/ml, lo que corresponde a un factor de incremento de 4 respecto a los niveles considerados como normal-alto en nuestro laboratorio (14-74 pg/ml).

Respecto a la clínica el 30% de los pacientes refirieron astenia, adinamia y/o cansancio y el 15% antecedente de litiasis renal (Ver Tabla 3).

Desde el punto de vistas morfológico todos los casos presentaron cápsula íntegra, el tamaño fue variable con un promedio de 3.18 cm., con un peso promedio de 733.26 mg.

Por inmunohistoquímica el 100% de los casos fueron positivos a la parafibromina, el 85% con positividad en más del 90% de las células y en el restante 15% tuvo positividad en más del 80% de las células neoplásicas. De acuerdo a la intensidad el 95% de los casos fue intensa y el 5% moderada.

La PGP 9.5 fue negativa en el 35% de los casos, en el 50% tuvo expresión en menos del 10% de las células neoplásicas, dos casos tuvieron positividad en el 20% de las células y un caso mostró positividad en el 30% de las células. De acuerdo a la intensidad el 69% de los casos tuvo una intensidad leve, el 13.04% moderada y solo un caso mostró positividad intensa (Ver tabla 4 y figura 2).

En los casos de carcinoma de paratiroides, tres fueron mujeres y un hombre (relación 4:1). La edad promedio de presentación fue de 48.5 años, casi una década menor al promedio de los casos de hiperplasia y adenoma.

Desde el punto de vista bioquímico el calcio sérico promedio fue de 13.1 mg/dl y el promedio de la hormona paratiroidea intacta (PTHi) fue de 635.5 pg/ml, lo que representa un factor de incremento de 8.5 respecto al límite superior alto de nuestro laboratorio (14-74 pg/ml).

Clínicamente el 50% de los pacientes refirieron astenia/adinamia o cansancio, el 50% contaban con historia de litiasis renoureteral y uno de los casos presentó una lesión lítica en clavícula, probablemente relacionada a tumor pardo (Ver tabla 5).

Desde el punto de vista morfológico tres casos macroscópicamente fueron friables, un caso se recibió multifragmentado, uno presentó ruptura capsular macroscópica y uno se localizó en la glándula tiroides. El tamaño promedio fue de 2.7 cm. y el peso promedio fue de 3230 mg.

En todos los carcinomas de paratiroides se observó invasión capsular, invasión vascular, presencia de septos fibrosos en el interior de la neoplasia, las células tuvieron patrón trabecular y algunas sólido, con células con pleomorfismo moderado a acentuado, de cromatina granular, con nucléolos evidentes y solo en dos casos se evidenció al menos una mitosis en 10 campos de 40x. En ninguno de los casos se observó invasión perineural ni ganglios linfáticos regionales con metástasis. De manera adicional dos casos se asociaron a microcarcinoma papilar de tiroides (Ver tabla 6 y figuras 3 y 4).

Por inmunohistoquímica se realizó parafibromina a tres casos, en dos fue difusamente negativa (66%) y uno de los casos tuvo marcación moderada en el 70% de las células neoplásicas (Ver tabla 7 y figura 5).

La PGP 9.5 fue positiva en todos los casos estudiados (100%), en tres tuvo marcación moderada y en uno fue intensa. En dos de los casos presento marcación en el 80% de las células, un caso en el 50% y en el cuarto caso en el 40% de las células neoplásicas (Ver tabla No 6 y figura No 5).

DISCUSION

Las lesiones tanto benignas como malignas de la glándula paratiroides se caracterizan por elevar los niveles de la hormona paratiroidea y consecuentemente del de calcio sérico, es decir, hiperparatiroidismo primario. La diferencia entre lesiones benignas y malignas puede resultar muy difícil desde el punto de vista clínico y serológico; los estudios de imagen como el ultrasonido y los estudios de medicina nuclear (sestamibi) permiten localizar las glándulas, sin embargo no distinguen entre una lesión benigna vs una maligna, a menos que la neoplasia manifieste con enfermedad metastásica o que tenga extensión evidente a los tejidos blandos que rodean a la glándula²⁰.

En ocasiones los niveles de la PTH y del calcio están más elevados en lesiones malignas, sin embargo no es un hallazgo definitivo²⁰. Tampoco se recomienda para el diagnóstico realizar biopsias por aspiración con aguja delgada, ya que algunos cambios degenerativos celulares pueden simular una neoplasia maligna, además de existir la posibilidad de siembra de células neoplásicas en el trayecto de la toma de biopsia. De esta manera el estudio histopatológico de la resección de la glándula paratiroides es el estándar de oro para el diagnóstico de lesiones benignas y malignas de la glándula paratiroides²⁰. Hay situaciones donde la diferencia entre adenoma y carcinoma de paratiroides es muy difícil ya que no se cuentan con todos los criterios histológicos descritos, por tanto en estos casos se han estudiado distintos marcadores de inmunohistoquímica que permitan realizar esta diferencia^{9,20}.

En el presente estudio se analizaron distintos parámetros clínicos, bioquímicos, histopatológicos y de expresión de marcadores de inmunohistoquímica en el diagnóstico diferencial de lesiones benignas y malignas de la glándula paratiroides.

Desde el punto de vista clínico y serológico tanto el adenoma como la hiperplasia de la glándula paratiroides son similares y se agrupan en el concepto de hiperparatiroidismo primario y ambas representan hasta el 99% de la causa de esta entidad.

En el presente estudio hubo predominio del género femenino en ambos casos (relación 8:1 en hiperplasia y 4:1 en adenomas). De acuerdo a la literatura hay un predominio de afección al género femenino, Shane y cols informaron una relación de 3.5:1 para ambos casos¹². En los carcinomas de paratiroides diversas fuentes consistentemente mencionan que no hay un predominio de género (M:F 1:1)^{4,8}, en este estudio a pesar de que solo fueron cuatro casos hubo predominio de afección a mujeres.

En los casos de hiperplasia y adenoma de paratiroides el promedio de edad fue similar (57.2 y 58 años respectivamente), al igual que los estudios informados en la literatura⁸. En los carcinomas de paratiroides la edad promedio de diagnóstico fue 10 años menor que las lesiones benignas, lo cual coincide con las características clínicas típicas de los pacientes con carcinoma^{3,8}.

En cuanto a los parámetros bioquímicos, el grupo de hiperplasia no mostró una elevación significativa del calcio sérico (9.6 mg/dl), a diferencia de los pacientes con adenoma de paratiroides que tuvieron una elevación por encima de lo normal (10.5 mg-dl). Los pacientes con carcinoma de paratiroides tuvieron una mayor elevación del calcio sérico en comparación a las lesiones benignas, con un promedio de 13.1 mg-dl. Estos resultados concuerdan con los descritos por Shane y cols⁸ quienes informaron que el calcio sérico del hiperparatiroidismo de origen benigno no suele estar más elevado que 1 mg-dl que los niveles normales. Por otra parte Fernandez-Ranvier y el Instituto Nacional de la Salud de los Estados Unidos de Norte América (NIH - National Institutes of Health, EUA) señalan que

las lesiones malignas de las glándulas paratiroides elevan el calcio en niveles entre 14.6 - 15 mg/dl⁴.

De igual manera en los tres grupos estudiados hubo un incremento de los niveles de PTHi (molécula intacta), que de acuerdo al tipo de lesión la elevación fue de 3 y 4 veces el valor normal en hiperplasia y adenoma respectivamente, y de 8.5 veces el valor normal en los casos de carcinoma de paratiroides, estos valores concuerdan con la literatura, donde se señala una elevación leve-moderada en las lesiones benignas^{3,17} y una elevación entre 5-10 veces del valor normal en los carcinomas³.

Se obtuvieron pocos datos clínicos de los casos estudiados, en general todas las lesiones presentaron síntomas similares caracterizados por astenia, adinamia e historia de litiasis renoureteral. Uno de los pacientes tuvo antecedente de enfermedad renal crónica en tratamiento sustitutivo con hemodiálisis, por tanto puede corresponder a una forma de hiperparatiroidismo terciario. Un caso de carcinoma presentó una lesión lítica en la clavícula diagnosticada por estudios de imagen como probable tumor pardo. En ninguno de los casos de carcinoma se detectó al examen físico un tumor cervical palpable. Por tanto no hubieron diferencias clínicas significativas que permitan realizar el diagnóstico diferencial entre las lesiones benignas y malignas de la glándula paratiroides⁴.

Por tanto el diagnóstico definitivo de una lesión benigna o maligna que afecta a la glándula paratiroides radica en el estudio histopatológico. Hay algunos datos macroscópicos que permiten sospechar la naturaleza de la lesión, como por ejemplo la dificultad de resección quirúrgica de la lesión y por tanto la recepción del tejido multifragmentado, friable o con ruptura capsular, hecho que se encontró en tres de los cuatro casos estudiados. En ocasiones el tamaño y peso de la lesión podrá orientar al diagnóstico, es así que en el presente estudio los

carcinomas tuvieron un mayor tamaño y peso en relación a las lesiones benignas, sin embargo este dato no es del todo concluyente para definir malignidad.

El estudio histológico es fundamental para un adecuado diagnóstico, hay criterios morfológicos precisos que permite diferenciar una lesión benigna de una maligna, entre los que destacan: invasión capsular, invasión vascular, invasión perineural, cápsula fibrosa gruesa, presencia de septos fibrosos entre las células neoplásicas, predominio de patrón de crecimiento trabecular, atipia citológica, mitosis, nucléolos y zonas de necrosis (A). El criterio de mayor importancia es la presencia de metástasis, sin embargo este hallazgo es poco común y suele presentarse luego de mucho tiempo identificada la enfermedad. En los casos presentados de carcinoma todos mostraron varios criterios histológicos de malignidad, los que estuvieron ausentes fueron la invasión perineural, metástasis ganglionar o a otro órgano y solo dos casos mostraron al menos una mitosis por 10 campos de 40x, sin embargo la presencia de invasión vascular y extensión a los tejidos blandos que rodean a la glándula afectada son criterios de gran valor para el diagnóstico de malignidad. A pesar de lo señalado hay lesiones que no cumplen todos los criterios de malignidad y no tienen características evidentes de ser benignas, estas lesiones se consideran como adenomas atípicos, en nuestra serie no se identificó ningún caso.

Como se señaló anteriormente hay algunos casos en los que es muy difícil realizar el diagnóstico morfológico, por lo que se han descrito distintos marcadores de inmunohistoquímica que pueden permitir realizar esta diferencia. Dentro de los marcadores estudiados está la parafibromina y la PGP 9.5. La parafibromina es la proteína producto del gen del hiperparatiroidismo 2 (HRPT2), se ha descrito que se encuentra mutada y ausente en los casos de carcinoma de paratiroides y está presente en las lesiones benignas y en el tejido paratiroideo normal. Hay varios estudios que señalan una sensibilidad del 29 al 100% y una especificidad del 95 al

100% para el diagnóstico de carcinoma de paratiroides (A), sin embargo no todos los carcinomas de paratiroides tienen mutaciones en este gen. La PGP 9.5 (del inglés proteína producto del gen 9.5) está presente en células neuroendocrinas y en nervios, sin embargo ha sido descrita en distintos tipos de neoplasias incluso en carcinomas de paratiroides, donde señalan que su positividad es frecuente en lesiones malignas (A).

En el presente trabajo se analizó la expresión inmunohistoquímica de ambos anticuerpos. De los tres casos de carcinoma de paratiroides dos fueron difusamente negativos y uno mostró positividad moderada, en cambio todos los casos de hiperplasia y adenoma de paratiroides mostraron positividad difusa con intensidad moderada a intensa en las células tanto principales como oxifílicas. La PGP 9.5 fue positiva tanto en el citoplasma como en los núcleos de las células neoplásicas en los cuatro casos de carcinoma de paratiroides con una positividad de al menos 40% con intensidad de moderada a intensa. En los casos de hiperplasia y adenoma paratiroideo la mayoría fueron negativos o mostraron positividad en parches, con intensidad predominantemente leve a moderada.

Por tanto la ausencia de expresión por inmunohistoquímica de la parafibromina junto con la positividad difusa a la PGP 9.5 favorece al diagnóstico de malignidad en lesiones de paratiroides. En cambio si se identifica positividad difusa nuclear a la parafibromina y negatividad o positividad en parchea con la PGP 9.5 se debe considerar en la posibilidad de una lesión benigna.

La importancia de diferenciar las lesiones malignas de las lesiones benignas en paratiroides radica en la conducta terapéutica y pronóstico del paciente. En caso de diagnóstico de carcinoma de paratiroides el tratamiento quirúrgico es la hemitiroidectomía ipsilateral con disección central de los ganglios linfáticos para intentar dejar libre de enfermedad al paciente, aunque se ha informado que hasta un 50% de los pacientes presenta metástasis a distancia luego de un largo periodo

de enfermedad y los pacientes mueren a causa de la hipercalcemia más que por la enfermedad metastásica.

CONCLUSIONES

De acuerdo a los resultados presentados los criterios histopatológicos son fundamentales en el diagnóstico del carcinoma de paratiroides y de manera adicional puede utilizarse la inmunohistoquímica como una herramienta útil en el proceso de diagnóstico, es así que tanto la positividad nuclear difusa a la parafibromina como la negatividad o positividad leve y en parches a la PGP 9.5 favorecen una lesión benigna, y la negatividad a la parafibromina y la positividad difusa a la PGP 9.5 apoya la naturaleza maligna de la lesión. También se observó que hay algunos datos bioquímicos que permiten sospechar de una lesión maligna como los niveles de calcio sérico por encima de los 13 mg/dl y la PTH elevada 5-10 veces el valor normal. La clínica no permite realizar una diferencia diagnóstica por sí sola, a menos de que se identifique enfermedad metastásica.

REFERENCIAS

1. Molina, P. Endocrine Physiology, Fourth Edition. Lange Physiology Series, 2013 . E.U.A, pp. 99-123
2. Pallardo Sánchez L.F. Endocrinología Clínica. Ed. Díaz de Santos, 2010. España, pp 83-88.
3. Sharretts J, Kebebew E, Simonds W. Parathyroid Cancer. Sem Oncol 2010; 37: 580-590
4. Fernandez-Ranvier G, Khanafshar E, Jensen K, et al. Parathyroid carcinoma, atypical parathyroid adenoma, or parathyromatosis?. Cancer 2007;112:255-264.
5. Mangray S, DeLellis R.A. Parafibromin in the diagnosis of parathyroid carcinoma. Adv Anat Pathol 2007;14:299-301.
6. Gill AJ, Clarkson A, Gimm O, Keil J, Dralle H, Howell VM, Marsh DJ. Loss of nuclear expression of parafibromin distinguishes parathyroid carcinomas and hyperparathyroidism-jaw tumor (HPT-JT) syndrome-related adenomas from sporadic parathyroid adenomas and hiperplasias. Am J Surg Pathol 2006;30:1140-1149.
7. T. Tomita. PGP 9.5 immunocytochemical staining for pancreatic endocrine tumors. Islets 2013;5:122-8.
8. Shane, E. Parathyroid carcinoma, Clinical review. J Clin Endocrinol Metab 2001;82:485-493.
9. D. Carlson. Parathyroid pathology: hyperparathyroidism and parathyroid tumors. Arch Pathol Lab Med 2010;134:1639-1644.
10. Vasallo-Palermo M, Blanco-Echezuría D, Bello R. Revisión embriológica, histológica y anatómica de las glándulas paratiroides. Academia Biomédica Digital. 2009; 4: 43-51.
11. Juhlin C, Höög A. Parafibromin as a diagnostic instrument for parathyroid carcinoma. Lone ranger or part of the posse?. Int J Endocrinol 2010. Article ID 324964.
12. DeLellis RA. World Health Organization classification of tumours: pathology and genetics of tumours of endocrine organs. 2004, IARC Press, Lyon.
13. Bilezikian JP, Khan A, Potts JP, et al. Hypoparathyroidism in the adult: epidemiology, diagnosis, pathophysiology, target-organ involvement,treatment, and challenges for future research. J Bone Miner Res 2011; 26: 2317–2337.
14. Jameson, J. Harrison's Endocrinology, third edition. Mc Graw Hill. 2013, EUA. Pp. 411-443
15. Prospero JD, Baptista PPRI, Amary MFC, Santos PPC. Parathyroid glands: structure, functions and pathology. Acta Ortop Bras 2009;17:53-7.
16. R.V. Lloyd. Endocrine pathology, differential diagnosis and molecular advances. Second Ed. Springer 2010. EUA pp. 131-157.
17. Marcocci C, Cetani F, Rubin M, et al. Review: parathyroid carcinoma. J Bone Miner Res 2008; 23: 1869–1880.
18. Sturniolo G, Gagliano E, Tonante A, et al. Parathyroid carcinoma: case report. G Chir. 2013;34:170-172.
19. Cetani F, Ambrogini E, Viavaca P, et al. Should parafibromin staining replace HPT2 gene analysis as an additional tool for histologic diagnosis of parathyroid carcinoma? EurJ Endocrinol 2007;156: 547-554.

20. Truran PP, Johnson SJ, Bliss RD, Lennard TW, Aspinall SR. Parafibromin, galectin 3, PGP 9.5, Ki67 and cyclin D1: using an immunohistochemical panel to aid in the diagnosis of parathyroid cancer. *World J Surg* 2014.

APÉNDICE

TABLAS

Tabla 1. Características clínicas y bioquímicas de los casos de hiperplasia paratiroidea. Ca(s), calcio sérico. Ca(c), calcio corregido. PTHi, Hormona paratiroidea, molécula intacta. Clínica;1: asthenia/adinamia/cansancio.2: litiasis

Caso	SEXO	EDAD	Ca(s) (Mg/dl)	Ca(c) (Mg/dl)	PTHi (pg/ml)	CLÍNICA
1	Fem	59	9.9	--	99.2	
2	Masc	44	10.2	9.9	104	1
3	Fem	68	10.3	--	177	
4	Masc	57	8.2	--	194	
5	Fem	66	9.8	9.7	195	
6	Fem	45	9.5	--	101	
7	Fem	49	11	--	40	
8	Fem	62	10.1	10.5	180	1
9	Fem	62	9.8	--	68.6	
10	Fem	54	10.6	10.4	325	
11	Fem	57	8.6	8.9	165	
12	Fem	68	10.1	10.1	224	
13	Fem	72	8.7	8.9	229	
14	Fem	74	10.5	10.7	186	
15	Fem	26	8.8	9.6	1954	1
16	Fem	51	9.2	--	217	
17	Fem	68	10.8	--	508	
18	Masc	49	8.4	--	124	2
Promedio	F= 15 (75%) M= 2 (10%)	57.2 Años	9.6 mg/dl	9.8 mg/dl	282.2 pg/ml	1= 3 Px(15%) 2= 1 Px (5%)

Tabla 2. Resultados de inmunohistoquímica en casos de hiperplasia paratiroidea.

Caso	PARAFIBROMINA		PGP 9.5	
	Porcentaje de tinción	Intensidad de tinción	Porcentaje de tinción	Intensidad de tinción
1	90%	INTENSO	10%	DÉBIL
2	80%	MODERADO	1%	DÉBIL
3	80%	MODERADO	10%	DÉBIL
4	85%	INTENSO	--	NEGATIVO
5	>90%	INTENSO	10%	INTENSO
6	>90%	INTENSO	--	NEGATIVO
7	90%	INTENSO	--	NEGATIVO
8	>90%	INTENSO	30%	MODERADO
9	80%	INTENSO	2%	MODERADO
10	90%	INTENSO	--	NEGATIVO
11	>90%	INTENSO	2%	MODERADO
12	>90%	INTENSO	2%	MODERADO
13	80%	INTENSO	2%	MODERADO
14	90%	INTENSO	2%	MODERADO
15	>90%	INTENSO	--	NEGATIVO
16	>90%	INTENSO	--	NEGATIVO
17	90%	INTENSO	--	NEGATIVO
18	>90%	INTENSO	--	NEGATIVO
19	50%	LEVE	--	NEGATIVO
20	90%	INTENSO	20%	DÉBIL

Tabla 3. Características clínicas y bioquímicas de los casos de adenoma paratiroideo. Ca(s), calcio sérico. Ca(c), calcio corregido. PTHi, Hormona paratiroidea, molécula intacta. Clínica;1: astenia, adinamia, cansancio.2: litiasis

Caso	SEXO	EDAD	Ca(s) (Mg/dl)	Ca(c) (Mg/dl)	PTHi (pg/ml)	CLÍNICA
1	Masc	79	9.9	10.2	95.7	1
2	Fem	62	11	10.9	132	
3	Fem	55	11.4	11.6	118	
4	Fem	67	12.7	--	168	1,2
5	Fem	48	11.9	--	230	
6	Fem	38	11.5	--	111	
7	Fem	55	9.2	--	185	
8	Fem	50	11.1	11.2	306	
9	Fem	76	10.6	11.5	125	
10	Fem	44	11.3	11.1	1746	
11	Fem	55	9.6	10.2	467	
12	Fem	57	10.3	10.2	144	
13	Masc	69	11	--	133	
14	Fem	52	11.8	--	361	2
15	Fem	62	10.5	10.7	222	1
16	Masc	51	10.7	11.2	299	1
17	Fem	53	9.2	9.6	29	1
18	Fem	64	11.6	12.2	1740	
19	Masc	54	10.8	--	--	2
20	Fem	74	10.7	--	176	1
PROMEDIO	F= 16 (80%) M= 4 (20%)	58.2 Años	10.8 mg/dl	10.8 mg/dl	357.2 pg/ml	1= 6 Px (30%) 2= 3 Px (15%)

Tabla 4. Resultados de inmunohistoquímica en los casos de adenoma paratiroideo.

Caso	PARAFIBROMINA		PGP 9.5	
	Porcentaje de tinción	Intensidad de tinción	Porcentaje de tinción	Intensidad de tinción
1	>90%	INTENSO	10%	DÉBIL
2	>90%	INTENSO	--	NEGATIVO
3	>90%	INTENSO	20%	MODERADO
4	>90%	INTENSO	30%	DÉBIL
5	>90%	INTENSO	5%	MODERADO
6	85%	INTENSO	10%	DÉBIL
7	>90%	INTENSO	--	NEGATIVO
8	>90%	INTENSO	5%	DÉBIL
9	>90%	INTENSO	2%	DÉBIL
10	>90%	INTENSO	2%	DÉBIL
11	>90%	INTENSO	--	NEGATIVO
12	85%	INTENSO	--	NEGATIVO
13	>90%	INTENSO	--	NEGATIVO
14	90%	INTENSO	1%	DÉBIL
15	>90%	INTENSO	1%	DÉBIL
16	80%	MODERADO	20%	INTENSO
17	>90%	INTENSO	10%	MODERADO
18	>90%	INTENSO	--	NEGATIVO
19	>90%	INTENSO	1%	DÉBIL
20	>90%	INTENSO	--	NEGATIVO

Tabla 5. Características clínicas y bioquímicas de los casos de carcinoma paratiroideo. Ca(s), calcio sérico. Ca(c), calcio corregido. PTHi, Hormona paratiroidea, molécula intacta. Clínica;1: astenia, adinamia, cansancio.2: litiasis

Caso	SEXO	EDAD	Ca(s) (Mg/dl)	Ca(c) (Mg/dl)	PTHi (pg/ml)	CLÍNICA
1	Fem	40	11.6	11.8	533	2
2	Fem	64	15	--	1650	1
3	Fem	47	12.9	13.3	215	1,2
4	Masc	43	--	--	144	
PROMEDIO	F= 3 (75%) M= 1 (25%)	48.5 Años	13.1 mg/dl	12.5 mg/dl	635 pg/ml	1= 2 px (50%) 2= 2 px (50%)

Tabla 6. Características histopatológicas de los carcinomas de paratiroides

Caso	Invasión capsular	Invasión Vascular	Invasión perineural	Trabéculas fibrosas	Patrón trabecular	Mitosis 10/40x	Pleomorfismo	Metástasis
1	SI	SI	NO	SI	SI	1	MODERADO	NO
2	SI	SI	NO	SI	SI	0	MODERADO	NO
3	SI	SI	NO	SI	SI	>1	ACENTUADO	NO
4	SI	SI	NO	SI	SOLIDO	0	MODERADO	NO

Tabla 7. Resultados de inmunohistoquímica en carcinoma de paratiroides.

Caso	PARAFIBROMINA		PGP 9.5	
	Porcentaje de tinción	Intensidad de tinción	Porcentaje de tinción	Intensidad de tinción
1	NEGATIVO	NEGATIVO	40%	MODERADO
2	--	--	80%	MODERADO
3	NEGATIVO	NEGATIVO	80%	INTENSO
4	70%	MODERADO	50%	MODERADO

Figuras

Figura 1

A, Fotografía microscópica de hiperplasia de paratiroides que muestra una proporción variable de células principales, células oxifílicas y adipocitos (H y E 100x). B, La parafibromina es positiva de manera difusa nuclear en las células proliferantes (inmunohistoquímica, 100x) y la PGP 9.5 es negativa, C (Inmunohistoquímica 200x).

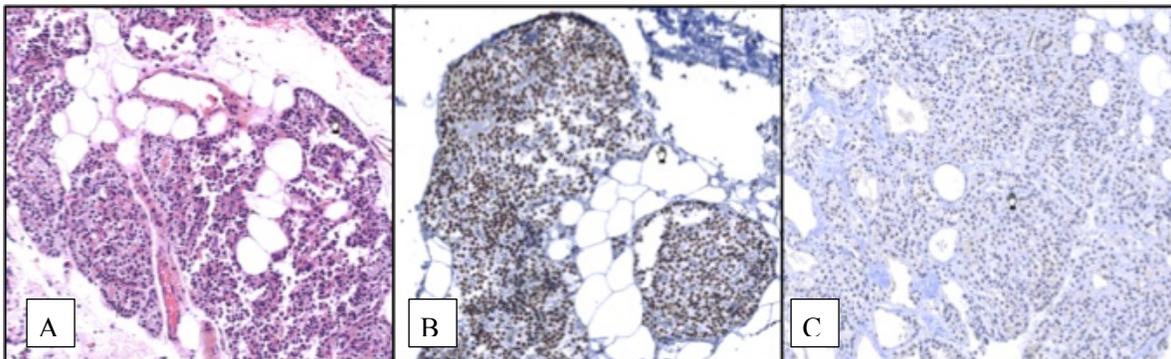


Figura 2

A. Fotografía microscópica de adenoma de paratiroides que muestra proliferación de células principales, rodeadas por una cápsula delgada, con tejido paratiroideo residual en la periferia (H y E 100x). B. Por inmunohistoquímica las células neoplásicas son positivas de manera difusa en los núcleos a la parafibromina y son negativas a la PGP 9.5., C. (inmunohistoquímica 200x (B) y 100x (C)).

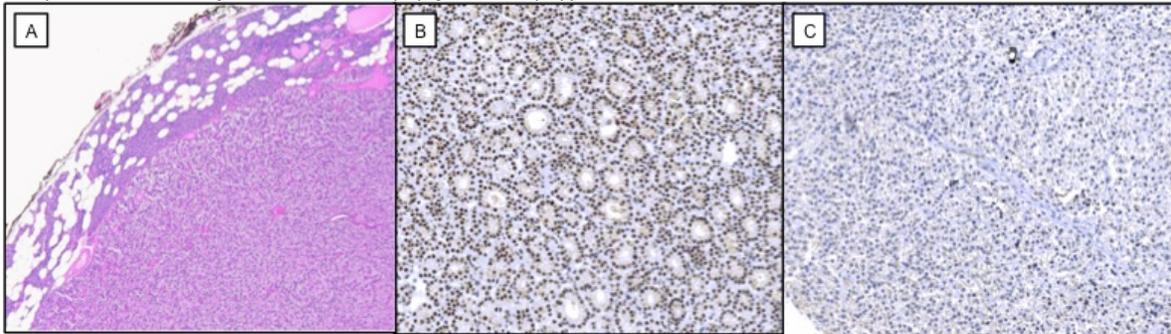


Figura 3.

Fotos microscópicas de dos casos de carcinoma de paratiroides, el primero presenta septos fibrosos gruesos en la neoplasia (A), con invasión vascular (B) y atipia citológica (C). El segundo caso se localiza en la tiroides (D), infiltra los tejidos blandos que rodean a la glándula y tienen invasión vascular (E y F) (H y E distintos aumentos).

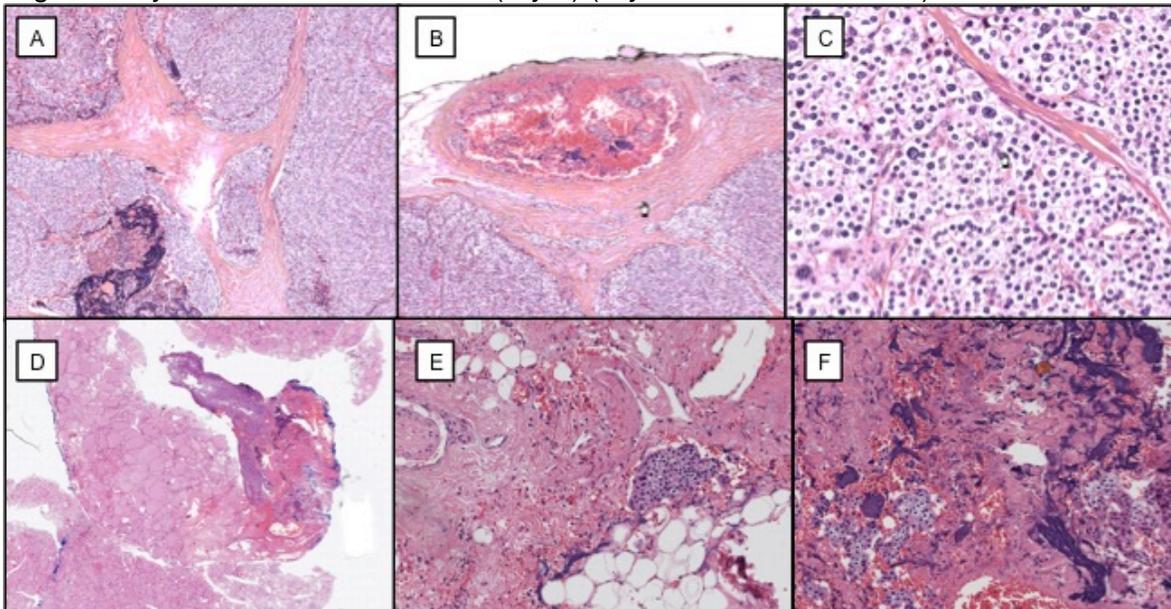


Figura 4

A. Fotografía macroscópica de un caso de carcinoma de paratiroides, donde la muestra es heterogénea y esta multifragmentada. El mismo caso presenta extensa invasión a tejidos blandos que rodean al a glándula (B. H y E 40x. C, Tricromico de Masson 40x). El cuarto caso de carcinoma de paratiroides tiene crecimiento trabecular (D) con invasión vascular (E) y células con núcleos irregulares de cromatina granular y nucléolos evidentes (F) (H y E 100x, 400x, 400x respectivamente).

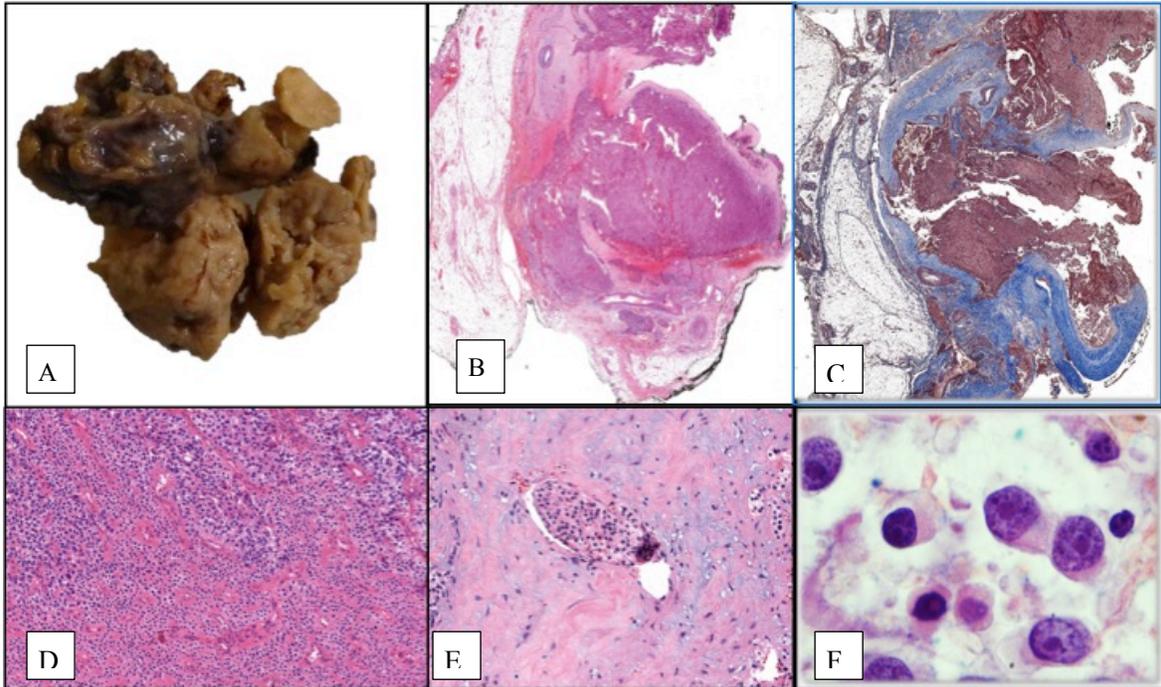


Figura 5

Estudios de inmunohistoquímica en casos de carcinoma de paratiroides donde se observa un caso negativo a la parafibromina (A) y positivo intenso y difuso a la PGP 9.5 (B). El segundo caso de carcinoma de paratiroides muestra positividad a la parafibromina (C) y a la PGP 9.5 (D) (Inmunohistoquímica 400x y 100x).

