



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO



FACULTAD DE ODONTOLOGÍA

TUMOR PARDO MULTIFOCAL ASOCIADO A ADENOMA
PARATIROIDEO. REPORTE DE UN CASO Y REVISIÓN DE
LA LITERATURA.

T E S I N A

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE

C I R U J A N A D E N T I S T A

P R E S E N T A:

MARÍA FERNANDA CRUZ DÉVORA

TUTOR: Mtro. EMILIANO JURADO CASTAÑEDA

Cd. Mx.

09 DE ABRIL DEL 2021



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.

Agradezco a la Facultad de Odontología de la Universidad Nacional Autónoma de México por todo lo que me ha brindado y permitirme aprender una profesión.

Agradezco a mi familia y a Dios por ser el soporte de mi día a día e incluso por creer en mí, hasta cuando yo no lo hago.

Agradezco a mi tutor por su paciencia y compromiso para concluir este trabajo.

“Da el primer paso con fe. No tienes que ver todas las escaleras, sólo da el primer paso”

Martin Luther King

ÍNDICE

1. INTRODUCCIÓN.....	1
2. ANTECEDENTES	3
3. GENERALIDADES DEL SISTEMA ENDOCRINO.....	3
4. GLÁNDULA PARATIROIDES	5
4.1 ANATOMÍA.....	7
4.2 HORMONAS PARATIROIDEAS.....	8
4.3 FISIOLÓGÍA	10
5. HIPERPARATIROIDISMO.....	16
5.1 EPIDEMIOLOGÍA	17
5.2 ETIOLOGÍA Y FISIOPATOLOGÍA	18
5.3 MANIFESTACIONES CLÍNICAS.....	22
5.4 DIAGNÓSTICO	28
6. ADENOMA PARATIROIDEO	34
6.1 EPIDEMIOLOGÍA	34
6.2 ETIOLOGÍA Y FISIOPATOLOGÍA	35
6.3 ANATOMÍA PATOLÓGICA	37
6.4 ESTUDIOS DE IMAGEN Y LABORATORIO.....	38
7. TUMOR PARDO.....	45
7.1 EPIDEMIOLOGÍA	46
7.2 CLASIFICACIÓN	47
7.3 ETIOLOGÍA Y FISIOPATOLOGÍA	47
7.4 CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS	48
7.5 CARACTERÍSTICAS RADIOLÓGICAS	50
7.6 CARACTERÍSTICAS HISTOLÓGICAS.....	52
7.7 DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL	55
7.8 TRATAMIENTO Y PRONÓSTICO.....	56
8 CASO CLÍNICO.....	58
8.1 PRESENTACIÓN DEL CASO	59
8.3 IMÁGENES RADIOLÓGICAS	61

8.4 DIAGNÓSTICO CLÍNICO DIFERENCIAL	62
8.6 REPORTE DE ESTUDIO HISTOPATOLÓGICO	63
8.6.1 HALLAZGOS MACROSCÓPICOS	64
8.6.2 HALLAZGOS MICROSCÓPICOS.....	65
9. CONCLUSIONES.....	69
10. ANEXO DE IMÁGENES	70
11. ANEXO DE TLABLAS	74
12. BIBLIOGRAFÍA.....	75

1. INTRODUCCIÓN

El hiperparatiroidismo, ocupa el tercer lugar como patología que afecta el sistema endocrino y como principal causa que lo desencadena son los adenomas paratiroides, los cuales suelen ser múltiples, pero también se les ha encontrado solitarios o ectópicos. En la actualidad existen estudios de laboratorio para corroborar que se trate de una afectación como el hiperparatiroidismo primario (principalmente), se encuentra de forma accidental mediante análisis de sangre rutinarios; debido a los altos niveles de calcio, hormona paratiroidea y fósforo; en razón de que los pacientes son en su mayoría asintomáticos.

La localización del adenoma paratiroideo es de suma importancia para el manejo adecuado de esta patología, tanto para nivelar los niveles de hormona paratiroidea causados por el exceso de excreción de la paratohormona por la glándula paratiroidea afectada y el manejo quirúrgico menos invasivo; evitando complicaciones como el daño al nervio laríngeo recurrente y la reintervención, que pone en riesgo la vida del paciente por las enfermedades concomitantes que este pueda presentar.

Esta patología desencadena diversas reacciones en el organismo, una de ellas es la enfermedad de Von Recklinghausen u osteítis fibrosa quística, que como manifestación local se encuentra: el tumor pardo, el cual se considera un hallazgo raro ya que es una manifestación tardía en la mayor parte de los casos, pero no por ello deja de ser importante; debido a reportes en la literatura en donde suele ser la única manifestación y el daño que se puede generar en el hueso por la destrucción extensa que pudiera llegar a provocar. Se presenta con mayor frecuencia en las mujeres; y las estructuras óseas que se pueden ver afectadas son la base del cráneo, hueso temporal, hueso de la órbita, paladar, maxilar, mandíbula, senos paranasales, columna vertebral, clavículas, costillas y fémur.

Para llegar al diagnóstico definitivo de la lesión el profesional de la salud, debe tener conocimientos previos para poder correlacionar toda la información que le proporcione el paciente mediante la historia clínica, datos de laboratorio, imagen y reporte histopatológico. Ya que por las características y el carecer de signos o síntomas patognomónicos, genera un reto para su diagnóstico si no se tienen las bases necesarias para así poder determinar el tratamiento adecuado de cada paciente, en razón en que no todos los tumores pardos se localizan en la misma zona, no generan el mismo daño en estructuras óseas y no en todos los pacientes se reflejan cambios significativos en la estética.

2. ANTECEDENTES

En el año 1920, el hiperparatiroidismo primario se volvió una enfermedad reconocida, después de 10 años se realizaron las primeras descripciones de la enfermedad, a cargo de Albright y Reifenstein (1). Debido a que existe un exceso en la producción de la parathormona (PTH), la cual es producida por las glándulas paratiroides(2); las cuales fueron descritas por un paleontólogo, naturalista llamado Owen, como: “un cuerpo glandular, compacto, pequeño y de color amarillo, anexo a la glándula tiroides donde emergen sus venas”, publicó su hallazgo en la revista Society’s Transactions. Mientras que, en Suecia, ese mismo año, Sandström las denominaría, de acuerdo a su morfología “paratiroides” (3).

Siendo importante señalar que, en mayoría de los casos la producción de la PTH da como resultado un adenoma paratiroideo (2). El primer informe del hallazgo de adenomas paratiroides fue realizado por Theodor Kocher, en 1889, ganando en 1909 el Nobel de Medicina (3). Max Askanasi, en 1905, relató que existe una asociación de los adenomas paratiroides con la enfermedad esquelética derivada del hiperparatiroidismo primario (3).

Se le atribuyó a Von Recklinghausen como una publicación conmemorativa (1891), la descripción de la afección ósea del hiperparatiroidismo y es por ello que se conoce como Enfermedad de Von Recklinghausen u osteítis fibrosa quística. Siendo así que, agrego que el tumor pardo estaba asociado inicialmente al hiperparatiroidismo primario. Por consiguiente, una de las manifestaciones de dicha enfermedad, el tumor pardo, se considera una lesión de tipo focal (4–6).

3. GENERALIDADES DEL SISTEMA ENDOCRINO

El sistema endocrino es uno de los dos responsables (en conjunto con el sistema nervioso, a través de los impulsos electroquímicos) del control de las funciones

corporales como: el desarrollo, la presión sanguínea, la reproducción, las concentraciones de iones y de otras sustancias que se encuentran en la sangre; mediante señales químicas como lo es la liberación de hormonas, que se dispersan en el líquido intersticial y la circulación sanguínea. Permite coordinar información manteniendo la homeostasis para regular la actividad y el crecimiento de las células diana en el cuerpo humano (7)(8).

Las hormonas (de “hormáein” que significa estimular) son moléculas de señalización, también llamadas mensajeros químicos, que ejercen su acción con pequeñas cantidades que pasan al líquido intersticial y después son liberadas en el torrente sanguíneo por glándulas endocrinas sin ductos, en donde se pueden difundir a los capilares y así poder llegar a su destino, los tejidos diana, con un fin: producir respuestas fisiológicas. Aunque algunas otras lo hacen en diferentes tipos celulares, siempre y cuando tengan receptores específicos para afectar la función celular. Las respuestas dependen de la programación que guarden los genes de cada individuo, ya que puede generar distintas respuestas en distintos tejidos. Debido a que alteran la actividad de las enzimas que producen el metabolismo de la célula. Asimismo, es importante mencionar que, la mayoría de las hormonas requieren de varios minutos para generar una respuesta, por ello es que se consideran más lentas en comparación con el sistema nervioso (7)(8)(9).

Las glándulas del sistema endocrino (endo-, de “éndon” que significa dentro) son la hipófisis, la tiroides, la paratiroides, las suprarrenales y la pineal. Existen otros órganos y tejidos que no se clasifican como glándulas endocrinas, pero tienen células que secretan hormonas, las cuales son: el hipotálamo, el timo, el páncreas, las gónadas, los riñones, el estómago, el hígado, el intestino delgado, la piel, el corazón, el tejido adiposo y la placenta. Se consideran de los tejidos más vascularizados del cuerpo, puesto que dependen del aparato cardiovascular para distribuir sus productos. Es decir, que, en conjunto las glándulas endocrinas y las células excretoras de hormonas constituyen el sistema endocrino. Son diferentes a las glándulas de secreción externa porque no tienen conducto excretor, vertiendo

su producto (hormonas) directamente al medio interno, por dicha razón también se les denomina como glándulas de secreción interna (7)(10)(11).

4. GLÁNDULA PARATIROIDES

Las glándulas paratiroides aparecieron en seres vivos hace 360 millones de años (edad carbonífera), aunque según Greep, fue hace 100 millones de años. Se mencionó de la existencia de estas glándulas en el hombre por Remark, además de Virchow (1863), quien señaló la presencia de unas glándulas cercanas a la tiroides, del tamaño de un grano de arroz, aunque no las consideró independientes a las glándulas tiroides. Un importante estudiante sueco con conocimientos en histología y anatomía, el cual tenía la habilidad de manejar el microscopio, Ivar Víctor Sandström (1852-1889), había identificado estas estructuras anatómicas con anterioridad en diferentes animales como los perros, gatos, conejos, bueyes y caballos; pero al estudiar material canino fue que las descubrió, aunque en ese momento, la considero un tejido tiroideo en desarrollo. Hasta que, años más tarde, indicó la existencia de dos paratiroides a los lados del cuello, mediante un estudio anatomohistológico sumamente detallado, en el que, con 50 autopsias de las cuales solo en 43 cadáveres, fueron encontradas las formaciones que denomino “glandulae parathyroidea debido a la cercanía que tenían con la glándula tiroides (3).

Los seres humanos casi siempre tienen alrededor de cuatro glándulas paratiroides (aunque el número es variable pudiendo existir más o menos): dos dentro de los polos superiores de la tiroides, y dos en los polos inferiores (12)(13). Cada una tiene una masa aproximada de 40 mg (8). Con la edad tienden a ser más amarillentas debido a la mayor cantidad de tejido graso, en adultos no sobrepasa el 50% y en los ancianos puede ser del 60% al 70% del peso glandular (12).

Las glándulas paratiroides se originan en el endodermo de la tercera bolsa branquial y migran con el timo, con ello puede variar su localización desde el ángulo de la

mandíbula al mediastino anterior o tan bajo como el pericardio. Mientras que las glándulas paratiroides superiores derivan de la cuarta bolsa branquial, separándose del último cuerpo branquial, al incorporarse éste a la tiroides, dando su localización a nivel del istmo tiroideo, cerca de la intersección de la arteria tiroidea media con el nervio recurrente laríngeo. Siendo así que su localización puede hacer que estén incluidas en el tejido tiroideo pero siempre permanecen rodeadas de una cápsula de tejido conjuntivo por la que penetran en su interior elementos vasculares nerviosos (12) (14).

De acuerdo a sus características histológicas, cada glándula está formada por masas compactas de células epiteliales, separadas unas de otras por tejido conectivo vascularizado; en ocasiones se pueden ver vesículas coloides. Contienen dos clases de células epiteliales, siendo las *células principales* las más numerosas (producen la mayoría de la hormona paratiroidea o paratohormona) presentándose hasta los 10 años de edad y las *células oxífilas* son de mayor tamaño y en ellas están los gránulos que toman intensamente la eosina; fisiológicamente inertes, aunque en algunos adenomas se han visto aumentadas de tamaño, además de que, ayudan a identificar a la glándula paratiroides en el análisis histopatológico por sus características típicas de tinción y la secreción de paratohormona (PTH) en presencia de cáncer de las glándulas paratiroides (Figura 1)(8,12,15).

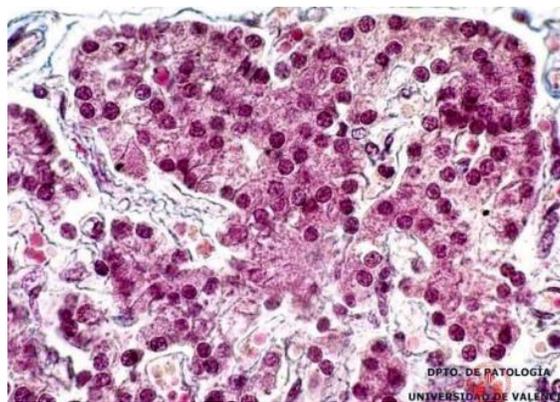


Figura 1. Histología de la glándula paratiroides observada en tinción H&E (12).

Su principal función es la secreción de paratohormona (PTH) para la regulación del calcio absorbido en el intestino y hueso; y la excreción del fósforo por los riñones. La hormona es la encargada del desarrollo de los dientes, la mineralización y absorción del hueso y la transformación de la vitamina D (16).

4.1 ANATOMÍA

FORMA	<ul style="list-style-type: none"> • Oblongas y aplanadas. • Semejante a una lenteja. • Inferiores más ovoides.
COLOR	Varía entre el beige “café con leche” y el sepia.
TAMAÑO	<ul style="list-style-type: none"> • Longitud: 8-9 mm • Ancho: 4-5mm • Espesor: 3-4mm
PESO	40 mg
NÚMERO	4 y se dividen de cada lado (una superior y otra inferior).
TOPOGRAFÍA	Laterales a la cápsula fibrosa de la glándula tiroides, pero mediales a la vaina paratiroidea. Aunque varía, pueden estar en posición alta, lateral o caudal
VASOS Y NERVIOS	<ul style="list-style-type: none"> • ARTERIAS: <ul style="list-style-type: none"> ○ Las glándulas paratiroides inferiores: nacen de la arteria tiroidea inferior o una de sus ramas terminales ○ Las arterias de las glándulas paratiroides superiores: nacen de las ramas terminales de la arteria tiroidea superior e inferior. • VENAS: de las venas tiroideas correspondientes. • LINFÁTICOS: independientes de los de la glándula tiroides. Drenan en los ganglios cervicales y en los paratraqueales. • NERVIOS: acompañan a las arterias.
EMBRIOLOGÍA	<p>Se desarrollan a partir del 3er y 4to arco branquial.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Paratiroides superior se origina del 4to arco branquial y la inferior del 3ero.
VISTA MICROSCÓPICA	<p>Contienen 2 clases de células epiteliales, las más numerosas son las células principales; producen hormona paratiroidea (PTH). Se desconoce la función del otro tipo de las células, llamadas células oxífilas, aunque su presencia ayuda a la identificación de la glándula paratiroides en el estudio histopatológico, causadas por las características en la tinción.</p> <ul style="list-style-type: none"> • En un cáncer, las glándulas paratiroides las células oxífilas secretan PTH.

Tabla 1. Tabla en donde se resumen las generalidades de la glándula tiroides (14) (17).

Las glándulas paratiroides son pequeño tamaño, de secreción interna, las cuales son anexas a la glándula tiroides, situadas sobre la cara posterior del lóbulo de la glándula tiroides (figura 2)(13).

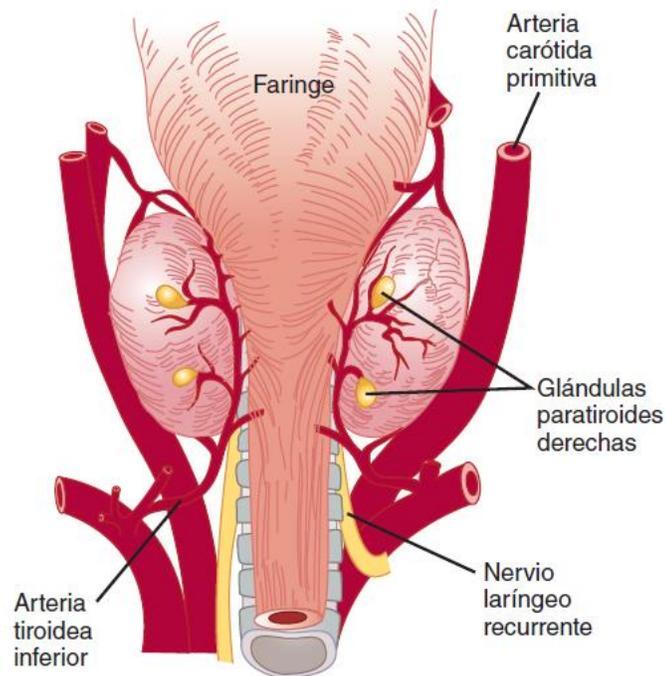


Figura 2. Glándulas desde una vista posterior y su relación con estructuras anatómicas adyacentes (13).

4.2 HORMONAS PARATIROIDEAS

De acuerdo a Guillemin, las hormonas son “cualquier sustancia que liberada por una célula actuase sobre otra célula, tanto cercana como lejana, e independientemente de la singularidad o ubicuidad de su origen y sin tener en cuenta la vía empleada para su transporte sea esta circulación sanguínea, flujo axoplásmico o espacio intersticial”.

La paratohormona (PTH) también se conoce como hormona paratiroidea. La mayoría de las hormonas son de esta categoría, la cual es de proteínas y polipéptidos (una sola cadena de 84 aminoácidos). Las células endocrinas, que son las encargadas de esta secreción de hormonas polipeptídicas tienen en su estructura un retículo endoplásmico rugoso bien desarrollado, para luego en las cisternas pasen las hormonas que ya han sido sintetizadas en los ribosomas unidos a su membrana. Mediante el proceso de exocitosis, las hormonas sintetizadas como proteínas de gran tamaño sin actividad biológica. Se le conoce como preprohormona, parten en el retículo endoplásmico para que se transformen en prohormonas, ya que su vida es muy corta y se separa por la acción de una enzima de tipo tripsina en este sitio para volverse más pequeñas. Para luego las enzimas de las vesículas dividan estas prohormonas para producir hormonas de menor tamaño, las cuales tienen actividad biológica y fragmentos inactivos. Estas vesículas se encuentran en el citoplasma en forma de almacenaje para después unirse a la membrana celular y fundirse en ella, puesto que requiere de su secreción para al fin llegar la circulación sanguínea o líquido intersticial (8)(18)(19).

Su función principal es regular el metabolismo mineral, que junto con el 1,25 (OH)₂D₃ (metabolito activo de la vitamina D) y la calcitonina, integran un complejo sistema endocrino que controla la homeostasis del calcio y el fósforo, al regular la reabsorción intestinal, la excreción renal y el intercambio de estos iones entre el líquido extracelular y el hueso. Debido a que, provoca la reabsorción de Ca²⁺ en la circulación y la excreción de fosfato por vía renal. (12). De la misma forma que para el equilibrio en las concentraciones de magnesio (mg), regulación de la vitamina D (facilita su conversión a su forma activada de modo que facilite la absorción renal de Ca), siendo importante resaltar que la vitamina D activada también actúa sobre el hueso para aumentar la reabsorción, conduciendo a una mayor liberación de Ca al torrente sanguíneo (20). Además del equilibrio de los iones fosfato F (HPO₄) en la sangre, el desarrollo y el mantenimiento de la salud ósea y de los dientes; al incrementar el número y la actividad de los osteoblastos e indirectamente a los osteoclastos mediante el factor estimulante de osteoclastos. Dando como resultado el aumento de la resorción ósea, lo que causa una resorción ósea neta (7)(19)(21).

4.3 FISIOLOGÍA

En los seres humanos, la paratohormona es un polipéptido lineal con peso molecular de 9 500 que contiene 84 residuos aminoácidos. Es sintetizada en las células paratiroides, como parte de un precursor polipeptídico, como una molécula de mayor tamaño que contiene 115 residuos aminoácidos en los ribosomas (preproPTH) (13)(22).

La conversión de prepro-PTH a pro-PTH ocurre durante el transporte del polipéptido en la cisterna del retículo endoplásmico rugoso. Ya que, al penetrar la molécula grande en el retículo endoplásmico, una secuencia determinante o líder se separa de la terminación amino, para así formar el polipéptido de 90 aminoácidos y pasar a ser pro- PTH. La escisión de otro hexapéptido permite la conversión en PTH madura a los 15 minutos, de haberse iniciado la síntesis de pro-PTH. En el aparato de Golgi, seis residuos adicionales (aminoácidos) son separados de la terminación amino de pro-PTH, y el polipéptido de 84 aminoácidos hormona paratiroidea es “empacado” en gránulos secretores y vesículas para su depósito y liberación como el principal producto secretado por las células principales. En algunos de estos gránulos la hormona intacta sufre otra escisión por proteasas (catepsinas B y H) para generar fragmentos inactivos carboxiterminales que pueden ser liberados con la hormona intacta a la circulación. Tanto la prepro-PTH y pro-PTH, no tienen actividad biológica valorable y no son detectados en la circulación. La cantidad de hormona paratiroidea plasmática normal intacta es de 10 a 55 pg/ml; su semivida aproximadamente es de 10 min y un peso molecular de 9.300 kD (12) (13)(22).

El principal regulador de la secreción de paratohormona es la concentración de Ca iónico en sangre. Las elevaciones séricas del Ca suprimen la secreción de PTH, mientras que los niveles bajos inducen a su liberación máxima (12). De acuerdo al cuerpo de un adulto joven humano, contiene cerca de 1 100 g (27.5 mol) de calcio, en el esqueleto se encuentra el 95% del calcio. El restante en el líquido intracelular (principalmente unido) y en el líquido extracelular (2,4 mmol/l o 9,4 mg/dl). En cuanto a la concentración plasmática del Ca total por lo general es de 10 mg/100mL. Se

presenta en parte enlazado a proteínas y en parte difundible, siendo que, de este calcio un 40% está unido a las proteínas plasmáticas y un 10% a aniones como el fosfato y citrato; y un 50% es la forma libre, ionizada, en líquidos corporales y el que resulta ser un segundo mensajero vital, necesario para la coagulación de la sangre, la contracción muscular y la función nerviosa (9)(11).

El calcio es una molécula esencial para el envío de señales intracelulares, conjuntamente desempeñando otras funciones fuera de las células. La regulación de su metabolismo depende de tres hormonas, las cuales se explican en la siguiente tabla:

HORMONA	DESCRIPCIÓN
1,25- dihidroxicolecalciferol	Hormona esteroide formada a partir de la vitamina D por hidroxilaciones sucesivas en hígado y riñones. ACCIÓN: incrementar la absorción de calcio en los intestinos.
Parathormona	Secretada por glándula paratiroides. ACCIÓN: movilización de calcio del hueso y aumento de la excreción de fosfatos por la orina (túbulos distales).
Calcitonina	Hormona hipocalcemiante, secretada en los mamíferos de manera primaria por las células en la glándula tiroides. ACCIÓN: inhibir la resorción de hueso, aunque al parecer no es muy importante.

Tabla 2. En la tabla se describen las hormonas de las que depende el calcio para su metabolismo en el organismo (19).

Las características secretoras de las células paratiroides determinan una respuesta sigmoide a la calcemia, siendo la respuesta secretora positiva más importante y efectiva cuando existe hipocalcemia, especialmente cuando el descenso de Ca es brusco, lo que infiere una protección adicional contra esta situación. Eventualmente el calcio mantiene un estado de concentraciones

normales debido a los efectos de la hormona sobre los niveles de $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ (12) (23).

De acuerdo a la literatura, al día se intercambian entre 7.5 y 12 mmol (500 mg) de calcio entre el líquido extracelular y el hueso. Existe depósito de Ca lentamente intercambiable que requiere de la hormona paratiroidea para movilizarlo. De ahí que, la función de la hormona para mantener la homeostasis de calcio a pesar de la destrucción de hueso (13) (23). En este reservorio entra al líquido extracelular pero sólo cuando el tejido óseo se degrada, por la interacción constante con el depósito de hueso (resorción ósea). Al revés, cuando el Ca de líquido extracelular entra a esta reserva, de intercambio fácil, sólo cuando se deposita nuevo hueso (acumulación de hueso), como depósito común de mayor magnitud del mineral estable de intercambio lento. Siendo así, el tamaño total del depósito de calcio de hueso se mantiene constante porque la cantidad que se pierde en la orina cada día (0.1 g) es restituida por una cantidad igual de Ca de la dieta que se absorbe de las vías gastrointestinales (21)(13). Asimismo, la PTH y el 1,25-dihidroxicolecalciferol estimulan la actividad osteoclástica y la formación de nuevos osteoclastos. Siendo que, la calcitonina disminuye la capacidad de absorción de los osteoclastos, reduciendo la velocidad de formación de nuevos osteoclastos (7).

La manera de transporte del calcio, es por medio del borde “en cepillo” de las células epiteliales que están en el intestino, por unos conductos conocidos como potenciales transitorios de receptor de tipo 6 vanilloide (TRPV6), fijándose a una proteína intracelular llamada calbindina-D; su función es secuestrar el calcio absorbido para que no se alteren los procesos de señalización epitelial. Cuando el calcio es absorbido, llega la membrana basolateral de la célula epitelial y es transportado a la corriente sanguínea por un cambio de sodio/calcio (NCX1) o por una ATPasa dependiente de este ion. El proceso global de transporte se lleva a cabo bajo la regulación del 1,25- dihidroxicolecalciferol, que conforme aumenta la captación de Ca, las cifras de esta variante de la Vitamina D se disminuyen, reaccionando a la hipercalcemia (13).

Las características secretoras de las células paratiroideas determinan una respuesta sigmoideal a la calcemia, ya que cuando el estado fisiológico es estable, la relación entre el Ca y la PTH se refleja como una curva dosis-respuesta sigmoidea inversa (figura 3) (12). Al ser la respuesta secretora positiva más importante y efectiva cuando existe hipocalcemia, especialmente cuando el descenso de Ca es brusco, lo que infiere una protección adicional contra esta situación (12)

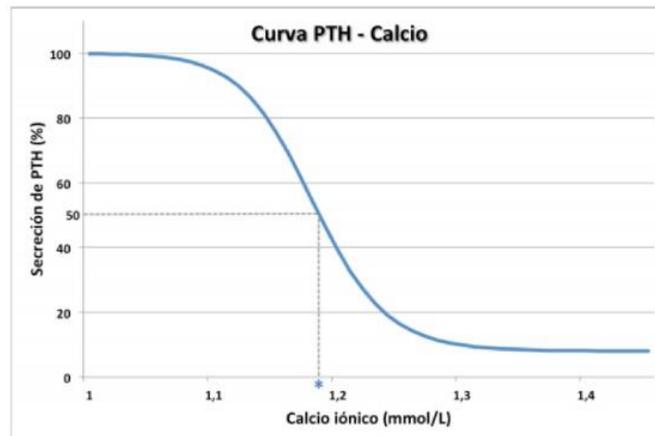


Figura 3. Relación sigmoidea inversa entre niveles de Ca y máxima respuesta de PTH (12).

Cuando el Ca plasmático cae, la liberación de PTH aumenta de tres formas: 1) Moviliza el Ca óseo al aumentar la resorción ósea, 2) Aumenta la absorción gastrointestinal de Ca al aumentar la síntesis de vitamina D activada: PTH aumenta la formación de vitamina D al estimular la actividad de 1alfa-hidroxilasa en las células tubulares proximales de los riñones, 3) Incrementa la reabsorción de Ca en la nefrona distal (21)

A nivel renal es importante mencionar que, el Ca es filtrado en los riñones, donde aumenta la reabsorción del Ca filtrado, para poder ayudar a regular la concentración en el torrente sanguíneo de manera rápida. La filtración en el túbulo proximal es de 60% y el resto se lleva a cabo en el asa de Henle, mientras que en el túbulo distal la reabsorción de estos iones no está asociada (9)(23). Siendo que en este último depende del conducto TRPV5 vinculado con el conducto TRPV6 expuesto, y cuya

expresión es controlada por la hormona paratiroidea (13). Dicha reabsorción ocurre por vía paracelular y transcelular (difusión facilitada y a través de los canales para el Ca; sensibles a PTH y calcitonina).

En cuando al nivel óseo, la PTH tiene diversas acciones sobre el hueso de manera directa o indirecta. Posteriormente a la administración de PTH, se incrementa la liberación de Ca y su paso a la circulación sanguínea; lo cual es el tiempo necesario para observar el cambio. Se necesitan de 30 a 60 minutos para poder detectar un incremento considerable de la calcemia (23). Los osteoclastos no tienen receptor de PTH. Debido a que la PTH actúa sobre el osteoblasto, ya que tienen receptores en la superficie y se une a ellos (expresan el activador del receptor de NF- κ B (RANGO) ligando que posteriormente se une a RANK en los precursores de osteoclastos, estimulando directamente a los osteoclastos que actúan reabsorbiendo el hueso, y con ello inducirlo a la liberación de RANK y factor estimulante de colonias de osteoblastos (M-CSF) para ir disminuyendo la producción de osteoprognerina. Asimismo, eso hace que se estimule la conversión del precursor de osteoclasto en osteoclasto, que son los responsables de la resorción ósea en la matriz ósea (osteoides) incrementando su actividad y el número (12,24)(22)(23). De acuerdo al libro de Marx, en cuanto al rol del osteoclasto en el proceso normal de renovación y remodelación ósea; el osteoclasto comienza reabsorbiendo hueso (en respuesta a la hormona paratiroidea) para desarrollar un reborde en cepillo que hace una interface con la superficie del hueso y secreta ácido hidrociorhídrico (pH1) en un área sellada conocida como Laguna de Howship, de modo que el ácido desmineraliza la matriz ósea del hueso, desencadenando la descomposición del componente orgánico (más del 99% de colágeno) por una enzima llamada colagenasa. Precipitándose así, la liberación de la proteína morfogenética del hueso (BMP) y los factores de crecimiento ILG1 e ILG2. Los osteoblastos al comenzar esta diferenciación temprana; empiezan a secretar osteoides dentro del cual quedan atrapados; para después convertirse en osteocitos maduros que poco a poco mineralizaran el osteoide en hueso maduro (25).

Por ende, los estudios que se han realizado en humanos han demostrado que la paratohormona actúa sobre los osteoclastos de manera indirecta, mediante la liberación de las citosinas liberadas por los osteoblastos para la activación de los osteoclastos; en consecuencia, debe haber osteoblastos acompañados de osteoclastos para que la PTH comience a generar una cascada de señales para el reclutamiento y lograr la activación de los osteoclastos y se lleve a cabo la resorción ósea. Cabe señalar que, la PTH en ausencia de 1,25(OH₂)D₃ tiene menor eficacia para promover la reabsorción ósea (12,23).

En cuanto a la acción que la PTH tiene sobre el intestino, esta no es de forma directa. Debido a que la estimulación de la síntesis renal de 1,25-dihidroxitamina D, ayudaría de forma no directa la absorción intestinal de Ca y F. El mantenimiento constante de los niveles de Fosfato es de forma indirecta, también mediante la PTH. Al aumentar los niveles de fosfato en el plasma ocurre una mayor precipitación de Ca₃ (PO₄)₂, debido a que se sobrepasa el producto de la solubilidad. LA disminución del Ca en el plasma resulta en la estimulación de la secreción de la PTH, lo que conlleva al aumento en la excreción mediante la orina de fosfatos (12,21).

La vitamina D, también llamada dihidrocoleciferol, es una hormona liposoluble, no es una vitamina verdadera. La fuente principal es a través de la síntesis cutánea debido a la exposición solar, ya que hay una incidencia de rayos UV-B solares sobre la piel que transforma el 7-deshidrocolesterol en provitamina D, que es transformada lentamente en vitamina D₃; esta última se convierte primero en calcidiol (25-hidrocoleciferol) en el hígado mediante la acción de la 25-hidroxilasa, para pasar al riñón y metabolizarse a calcitrol (1,25dihidroxicoleciferol, metabolito más activo) por acción de la 1alfa-hidroxilasa. Todas estas acciones antes mencionadas se ven relacionadas con la HPT, puesto que la producción de calcitrol aumenta los niveles de esta hormona. La paratohormona activa la 1alfa-hidroxilasa, que cataliza la conversión de 25-hidrocoleciferol a 1,25-dihidrocoleciferol. Qué, asimismo, el calcitrol ejerce retroalimentación negativa sobre la secreción de PTH. Además de que, al existir una disminución de los niveles de fosfato (hipofosfatemia) se

incrementan los niveles de calcitrol al activarse de manera directa la 1alfa-hidroxi-1,25(OH)₂D₃ renal. Siendo así la hipocalcemia aumenta la síntesis del calcitrol de forma indirecta por medio de su estimulación de la secreción de PTH (13,21,22).

Las acciones que tiene la 1,25(OH)₂D₃ en el intestino son: incrementar la absorción de Ca por el intestino, aumenta el número de moléculas de ATPasa de calcio e incrementa la expresión de receptores TRPV 6 en las células intestinales (específicamente en el polo luminal del enterocito) para la inducción de la síntesis de calbindina 9K intestinal (transporte transcelular) al intensificar la actividad sintética de los osteoblastos y al ser necesario para lograr la calcificación normal de la matriz ósea (osteoides) al mantener las concentraciones de Ca adecuadas y fosfatos extracelulares. De modo secundario, los osteoblastos activados secretan factor estimulante de osteoclastos, que inducen el desarrollo de osteoclastos de sus precursores. La activación osteoclástica promueve la resorción ósea (13,21).

5. HIPERPARATIROIDISMO

De acuerdo a casos presentados a lo largo del siglo XX por Schmorl y otros autores como Henry y Dixon, junto con colaboradores, acuñaron el término “hiperparatiroidismo”; palabra que proviene del griego *parathyreoides*= pequeña glándula que se encuentra junto a la tiroides. Viene del prefijo *híper*, que significa “sobre o encima” y el sufijo *ismo*, que significa “la actividad de un agente que resulta patógeno”. El hiperparatiroidismo (HPT) se define como aquel estado metabólico producido por un incremento en la secreción de la hormona paratiroidea (PTH) y el calcio sérico, lo que conduce a cifras elevadas de dicha hormona en el torrente sanguíneo (3,26–28). El HPT puede ser primario y secundario, principalmente, pero con menor frecuencia terciario: 1) Primario: debido a una neoplasia o hiperplasia, en donde más del 85% de los casos resulta en hipercalcemia e hipofosfatemia; 2) Secundario: originado por una falla renal o mala absorción intestinal que causan una subsecuente hipocalcemia e hiperfosfatemia; y 3) Terciario: es caracterizado por

el persistente hiperparatiroidismo secundario después de la trasplatación , debido a una hipersecreción autónoma de la PTH y subsecuente hipercalcemia (27,28).

5.1 EPIDEMIOLOGÍA

De acuerdo a los reportes en la literatura, el hiperparatiroidismo primario es uno de los trastornos endocrinos que mayor incidencia (tercera causa más común) tiene pero resulta difícil el establecimiento de la incidencia exacta y la prevalencia real debido a los numerosos casos asintomáticos que no son diagnosticados (29). La incidencia se ve afectada por la edad de 30 a 70 años, aunque se ve más frecuentemente en pacientes de 50 años o más, siendo así la edad media de diagnóstico de 55 años. Sin embargo, otros autores como Wermers et al, han visto las características clínicas y demográficas de 684 casos con diagnóstico de hiperparatiroidismo primario de 1965 y 2001, encontrando que la edad media de diagnóstico es de 52 y 56 años. El género de mayor predilección es el femenino (especialmente mujeres posmenopáusicas) de 3:1, respecto a los varones (29–32). En el período más reciente de 1993-2001, la incidencia era de 2:1 (29). Sólo el 2% de los casos de hiperparatiroidismo primario ocurre menos de los 30 años de edad en el momento del diagnóstico (31). Afecta a 1 de cada 1000 personas, siendo la causa más frecuente de hipercalcemia en pacientes sin síntomas; el diagnóstico temprano debido a la medición habitual de los niveles de Ca significa que la enfermedad ósea se encuentra en menos del 5% de los casos, siendo así que en los países desarrollados el HPT primario se diagnostica en un 70 a 80% de los casos al detectar los niveles elevados de calcio en una revisión analítica de rutina. Al parecer el más frecuente en países fríos de inviernos largos y con pocas horas de luz solar (5,32–34).

En las últimas 2 décadas, más del 50% de los pacientes con esta afectación tienen evidencia de desórdenes esqueléticos o renales (31). Lo que coincide con Wang (1971) el cual encontró que el 21% de 431 pacientes con hiperparatiroidismo en el General de Massachusetts, tenían evidencia de desórdenes esqueléticos (35).

Fundamentalmente este trastorno se debe a la presencia de adenomas en el 80% a 81% de los casos, seguido de hiperplasia de las cuatro glándulas del 15% a 20% y carcinoma solo en el 0.5% al 4% de las mismas (30)(31).

En el presente, la forma asintomática es la presentación más frecuente de esta patología, representando un 80% (36). De acuerdo a Mundy et al (1980), un estudio de 207 pacientes con hiperparatiroidismo primario, encontraron que el 57% fue asintomático. Los cálculos renales fueron presentes en solo el 7% y no encontraron compromiso óseo detectable (31).

5.2 ETIOLOGÍA Y FISIOPATOLOGÍA

El hiperparatiroidismo se caracteriza por el incremento de la secreción o la secreción inadecuada de la hormona paratiroidea, lo que provoca modificaciones en el metabolismo del calcio produciendo hipercalcemia; incluyendo alteraciones en los huesos (13,32).

- *Hiperparatiroidismo primario*: etiológicamente se debe a la existencia de un adenoma único de paratiroides, pero en menos del 5% de los pacientes hay hiperplasia difusa de las cuatro glándulas, especialmente en personas con síndrome de neoplasias endocrinas múltiples (MEN I y IIA), otra causa poco frecuente es la hipercalcemia hipocalciúrica familiar (mutaciones inactivadoras del gen receptor detector de calcio en las células paratiroides, determinando una secreción constitutiva de PTH) o un carcinoma paratiroideo (28,33,37). Más del 80% de los casos de hipercalcemia se deben a HPT primario (32). Puede ser resultante de un efecto primario de las glándulas paratiroides, por ejemplo, un tumor secretor de hormona, por consiguiente, este incremento en los niveles de PTH deriva a la resorción ósea, conduciendo a su adelgazamiento y a la formación de áreas o quistes por completo desprovistos de Ca. Incrementando los niveles de Ca plasmático y el fosfato del plasma disminuido (debido al incremento de la

excreción urinaria de fosfato, ya que disminuye la reabsorción tubular del fosfato filtrado por el riñón causada por el descenso del cotransportador en cuanto a su actividad). Creando así depósitos de Ca plasmático en diversos tejidos corporales, como los riñones, en los que puede formar cálculos. La excreción urinaria de Ca se ve incrementada a pesar de que la PTH aumenta su resorción tubular, ello se debe a que la concentración plasmática incrementada del calcio es inducida por los efectos de la PTH sobre el hueso (por medio del calcitriol sobre a carga de calcio que ingresa al cuerpo desde el tubo digestivo) generando que la cantidad filtrada aumente aún más que su tasa de resorción. Dado a que la carga filtrada es tan grande, queda una cantidad mayor que no es absorbida (se excreta). Por consiguiente, es necesario tomar en cuenta la filtración, la secreción y la resorción, al analizar los cambios excretorios de cualquier sustancia (38). Cabe resaltar que, una gran mayoría de los pacientes presentan incremento en los niveles de magnesio sérico por la estimulación de la absorción tubular por la PTH, aunque, en algunos casos se puede detectar hipomagnesemia secundaria al balance negativo por inhibición de la reabsorción secundaria a la hipercalcemia. Dando como resultado el aumento de PTH que inhibe la reabsorción de bicarbonato en el túbulo proximal, pudiendo presentarse acidosis metabólica, aunque se contrarresta por los estímulos de la reabsorción tubular por la hipercalcemia y la liberación de álcalis por la reabsorción ósea, únicamente detectándose en casos aislados al estar la PTH muy elevada y cuando se acompaña de insuficiencia renal (32).

Una condición tardía afecta al paciente al desarrollar lesiones múltiples en la mandíbula que histopatológicamente son consistente con fibroma central osificante. También parece incrementar el riesgo para estos pacientes en desarrollar carcinoma paratiroideo (2).

- *Hiperparatiroidismo secundario*: provocado en respuesta fisiológica debido a cualquier enfermedad asociada a una producción excesiva de la PTH e hiperplasia, debido a alteraciones renales como la insuficiencia renal crónica (causa más frecuente de HPT secundario), que llevan al paciente a una

retención de fosfato significativa, deduciéndose su excreción, que a su vez provoca hiperfosfatemia. Ello influye directamente con descenso de calcio iónico, estimulando la actividad de la glándula paratiroidea; además de enfermedades hepáticas e intestinales (28,32,33,37). Siendo así que la pérdida de sustancia hace que la disponibilidad de 1alfa-hidroxilasa necesaria para la síntesis de la forma activa de vitamina D (procesada por el riñón, necesaria para la absorción del Ca del intestino) disminuya, por consiguiente se reduce la absorción intestinal y afecta la excreción renal de Ca, incrementando la secreción de hormona paratiroidea y la reabsorción de hueso ocasionando enfermedad ósea (1,2,37).

- Hiperparatiroidismo terciario: de puede presentar debido a una larga evolución del hiperparatiroidismo secundario, cuando se forma un nódulo autónomo en una glándula hiperplásica, dando como resultado incremento en los niveles de calcio sérico. Entendiendo que, también es causado por una producción en exceso de la PTH, debido a la alteración de los mecanismos de control retroalimentario de las glándulas paratiroideas, consecutivo a una hiperfunción secundaria (28,33).

SERUM	RANGO NORMAL
Calcio (mg/mL)	8.5-10.5
Fosfato (mg/dL)	2.3-4.7
Hormona paratiroidea (pg/mL)	14.5-87.1
Vitamina D (ng/mL)	30.0-80.0
ORINA	
Calcio 24 horas (mg)	100-300

Tabla 3. Valores de laboratorio normales de Calcio, fosfato, HPT, vitamina D y calcio en orina (49).

La causa de la proliferación clonal en algunos casos de síndrome hiperparatiroideo se identifica en una minoría de casos. Entre los factores causantes se encuentran,

la hipercalcemia hipocalciúrica familiar (HHF), la enfermedad de Jansen, con menor frecuencia las neoplasias endocrinas múltiples (MEN), MEN I y MEN IIA. Aproximadamente el 20-30% de los tumores paratiroideos no asociados a síndrome MEN I presentan mutaciones en ambas copias del gen MEN I (32,33,37).

Las mutaciones del protooncogén RET (10q11.2) con la causa del síndrome de neoplasia endocrina múltiple tipo II (MEN II). Presentándose en los pacientes con MEN IIA entre el 20 al 30% con HPT, y la mutación más frecuente es la que afecta al codón 634 (29).

En cuanto a las radiaciones ionizantes, se puede dar como antecedente de irradiación en cabeza y cuello 3 a 4 décadas antes del diagnóstico de HPT. Aunque dosis bajas como 0.5 Gy recibidas antes de los 16 años, se asocia con un riesgo de 1% a los 35 años y 5% a los 50 años de seguimiento. Además, se ha pretendido explicar que, por el efecto tardío de la radioterapia utilizada en los años 1930 y 1940, como tratamiento de procesos benignos cutáneos en niños, lo que pareció refrenar porque entre los supervivientes de la bomba atómica que se suscitó en Japón, la incidencia fue 4 veces superior con respecto a la población en general, de presentar HPT. Cabe destacar que estudios han relacionado el tratamiento con I-131 (terapia de yodo radioactivo) con un riesgo alto de desarrollar HPT, aunque no existe hasta la fecha confirmación en estudios retrospectivos (29,37).

Entre los factores genéticos existen diversas mutaciones responsables de la proliferación monoclonal u oligoclonal vista en neoplasias paratiroideas. Siendo así que, la mayoría son a causa de genes supresores tumorales, los cuales contribuyen al desarrollo del tumor, mediante la inactivación secuencial de las copias del gen. Cabe la posibilidad de que en forma simultánea existan 2 o más genes mutados en el mismo adenoma. Las deleciones cromosómicas que se han observado en las células de adenomas paratiroideos, son: afectación al cromosoma 11 (11q) en un 25-30%; pérdidas en 1p, 6p, 9p, 11p, 13p, y ganancias en 7, 16p y 19p (29).

Cabe destacar que, una de las primeras anomalías descritas en los adenomas paratiroideos afecta al oncogén ciclina D1 (CCND1) /PRAD1 (11q13), que codifica la proteína ciclina D1 (regulador positivo del ciclo celular). Ocurre una inversión

pericéntrica en el cromosoma 11q haciendo que el gen CCND1 quede situado en la proximidad de la región reguladora 5' del gen de la PTH (en el cromosoma 11p), determinando una sobreexpresión de la proteína ciclina D1 (se encuentra en el 20-40% de los adenomas paratiroideos esporádicos) y un aumento en la proliferación, aunque las relocalizaciones del gen de la ciclina 1 sólo se han visto en el 5% de los adenomas (29,37).

Es preciso señalar que, el hiperparatiroidismo neonatal grave representa la forma homocigota de hipercalcemia hipocalciúrica familiar (HHF), manifestándose en general al nacimiento o en los primeros 6 meses de vida con aumentos en los niveles de calcio (mayor a 16 mg/dL), requiriendo un tratamiento oportuno urgente (29).

Del mismo modo, el hiperparatiroidismo familiar aislado se caracteriza por la presencia de enfermedad multiglandular benigna no asociada a otros tumores endocrinos (29).

5.3 MANIFESTACIONES CLÍNICAS

A partir de la descripción de la enfermedad en la década de 1930 (Albright y Reifstein), la expresión clínica ha mostrado cambios a lo largo del tiempo. Considerándose antes como una patología de entidad poco frecuente con comorbilidad significativa, relacionándose con enfermedad ósea, renal o ambas (39).

En la siguiente tabla se describen las diferentes formas clínicas en las que se puede presentar el hiperparatiroidismo primario (tabla 4) (34).

La mayoría de los pacientes con hiperparatiroidismo son mayores de 60 años de edad. En países desarrollados se logra el diagnóstico gracias a las pruebas serológicas de rutina. De acuerdo a la literatura, se plantea que clínicamente el 50% de los casos pueden ser asintomáticos, mientras que las manifestaciones son óseas

y renales (2,28). A pesar de ello, hay pacientes que presentan una triada clásica y síntomas del hiperparatiroidismo, descritos como “piedras, hueso y gemidos abdominales”. Los pacientes afectados tienen mayor probabilidad de presentar dichos signos y síntomas en países menos desarrollados económicamente cuando la evaluación serológica no es de rutina (2).

HPTP CLÁSICO	Se caracteriza por las complicaciones graves de la enfermedad, como: osteítis fibrosa quística, litiasis renal recidivante y nefrocalcinosis. Actualmente este cuadro se observa en solo el 10% de los pacientes.
HPTP MENOS EVOLUCIONADO	Son pacientes diagnosticados con síntomas osteoarticulares menores, astenia o debilidad muscular, depresión, molestias digestivas inespecíficas, estreñimiento o bien durante el estudio de una osteoporosis; en raras ocasiones se puede presentar poliuria, polidipsia y astenia.
CRISIS PARATIROTÓXICA	Suele ocurrir en el 5% de los pacientes. Presentan un cuadro clínico con trastornos de la consciencia, astenia grave, poliuria, polidipsia e insuficiencia renal. Los pacientes no tratados pueden empeorar dicho cuadro, llevándolos al coma y la insuficiencia renal aguda.
HPTP ASINTOMÁTICO	Se define como una patología sin síntomas o signos que puedan asociarse a la hipercalcemia o exceso de HPT. Se presenta entre el 10% a 15% de los pacientes. Se diagnóstica de manera accidental, chequeo o en relación con otro proceso independiente.
SÍNDROMES ASOCIADOS	El HPTP se asocia en algunos casos a hipertensión arterial, la seudogota, el ulcus péptico común y la pancreatitis (aguda o crónica), aunque aún no se sabe el porqué.
HPTP NORMOCALCÉMICO	Son casos raros, con afectación ósea importante, deficiencia grave de vitamina D (producto de su estilo de vida y la enfermedad).

Tabla 4. Formas clínicas en las que se puede presentar el hiperparatiroidismo primario (34).

-Stones: se refiere a pacientes con hiperparatiroidismo primario (mayormente), tienen una marcada tendencia al desarrollo de cálculos renales (piedras en el riñón, nefrolitiasis en un 7% de los pacientes) en los cálices, el uréter o calcificaciones dentro del parénquima renal (nefrocalcinosis) son depósitos de oxalato de calcio o

fosfato de calcio. Es posible observar calcificaciones metastásicas, frecuentemente envolviendo otros tejidos blandos, como en el endotelio de los vasos sanguíneos, tejidos blandos subcutáneos, la esclera y regiones alrededor de estos puntos (2,40,41). También, es posible presentar disminución del aclaramiento de creatinina como única alteración renal (39).

-Bones: La primera descripción de la asociación de lesiones óseas con hiperparatiroidismo fue, David Colley (1884), presentó a la sociedad londinense la patología de la autopsia de una niña de 13 años de edad, la cual había fallecido por la combinación de lesiones óseas sugestivas en relación con el hiperparatiroidismo (3). Los cambios óseos dependen de la duración y gravedad del hiperparatiroidismo. Radiográficamente se puede mostrar osteopenia generalizada y posiblemente haya resorción cortical subperióstica, que afecta en particular a las falanges (dedos índice y medio), en ocasiones a los extremos externos de las clavículas, cráneo con aspecto y tumores pardos en los huesos largos y pelvis (2,15,28,39).

Además, generalmente la pérdida de la lámina dura alrededor de las raíces de los dientes pueden ser vistas como una manifestación temprana de esta condición. Alteraciones en el patrón del trabéculado óseo (15%) se desarrolla característicamente y la disminución en la densidad de la trabécula y el difuminado del patrón, describiéndose como “vidrio esmerilado” por su apariencia. Erem, et al., documentaron esa misma apariencia. (figura 4), osteítis fibrosa quística (solo se manifiesta si es severa), condición que se desarrolla de la degeneración central y fibrosis de larga estancia en tumores pardos; y sus síntomas son dolores óseos (vertebras, tibias y articulaciones), fracturas patológicas (huesos largos o por compresión de las vértebras), aplastamientos y cifosis; dirigido a la pérdida de altura (tabla 5) (2,11,28,40,41).

En 1931, Denninger informó que, en Illinois, Estados Unidos, ciertos esqueletos fosilizados mostraban evidencia de una osteítis fibrosa quística (o enfermedad de Von Recklinghausen). Hallazgos similares habían sido informados en el antiguo Egipto (3)

REABSORCIÓN ÓSEA SUBPERIÓSTICA	Falanges proximales y medias del 2° y 3° dedo; cara medial de la tibia, fémur y húmero; lámina dura: dientes flotantes (no específico).
REABSORCIÓN SUBCONDRA	Extremo lateral de las clavículas, sínfisis del pubis, articulaciones sacroilíacas.
REABSORCIÓN SUBLIGAMENTOSA	Tuberosidad isquiática, trocánteres, superficie inferior del calcáneo y la clavícula.
REABSORCIÓN INTRACORTICAL	Radiolucidez en forma de cigarro/ovalada o en forma de túnel en la corteza.
OTRAS AFECTACIONES	Erosión terminal del penacho (acro-osteólitis), lomo de jersey de rugger, osteopenia, tumores pardos, signo de sal y pimienta en el cráneo (cráneo de pimentero) y condrocalcinosis.

Tabla 5. Características radiográficas del hiperparatiroidismo en cuanto al sitio óseo donde se presente reabsorción (42).



Figura 4. Radiografía periapical dejar ver la apariencia de “vidrio esmerilado” de las trabéculas y la pérdida de la lámina dura en paciente con hiperparatiroidismo secundario (2).

Asimismo, otra de las manifestaciones del HPT en el hueso, es que se puede producir épulis de la encía. El tumor pardo es considerado una forma rara de épulis de localización en la mandíbula o el maxilar, debido a que con la enfermedad persistente, otras lesiones óseas se desarrollan, observándose una o más áreas radiotransparentes (2,28). Además de un incremento de la incidencia de seudogota y gota (28).

El primer caso presentado detalladamente Recklinghausen, fue de un hombre de 40 años, que tuvo una serie de fracturas que se fueron presentando después de tratar la primera de estas, aunque finalmente él enfermó y murió. Se le practicaron detallados exámenes anatómicos y microscópicos del esqueleto, que dieron como resultado compatibilidad con lo que después se conoció como hiperparatiroidismo severo: deformidades esqueléticas múltiples, fracturas, fibrosis, pigmento hematógeno, quistes y conglomerados de células gigantes; pero en ese tiempo debido a la nomenclatura se dedujo que se trataba de “osteosarcomas múltiples en una osteítis fibrosa”, que al mencionar la palabra “osteosarcoma” querían referirse a los tumores pardos múltiples. Siendo importante mencionar que en la autopsia, Recklinghausen informó en un manuscrito, el haber encontrado una glándula paratiroides aumentada de tamaño que no correlacionó con la patología ósea (3).

-Gemidos abdominales: se refiere a la tendencia de desarrollar úlceras en el duodeno. Adicionalmente, cambios en el estado mental suelen verse, desde letargo y debilidad hasta confusión o demencia (2).

La hipercalcemia, que también es a consecuencia de la sobre producción de PTH, produce: fatiga, debilidad, pérdida de peso, aberraciones mentales, depresión del sistema nervioso central (SNC), estreñimiento, anorexia, poliuria, polidipsia, pérdida del tono muscular debido a la disminución de la excitabilidad de la unión neuromuscular; dando como resultado disminución en la motilidad de las articulaciones, especialmente de los miembros lo que lleva a modificar la marcha y ya que, el calcio se puede depositar en cualquier tejido blando (arterias, músculo, estómago y bronquios), lo mismo que en la córnea, dando la hipercalcemia queratoplástica, los cristales pueden aparecer en las conjuntivas, siendo un signo temprano de la enfermedad (tabla 6) (11,15,40).

	HIPERCALCEMIA	HIPERPARATIROIDISMO PRIMARIO
METABOLISMO	Hipercalcemia.	Hipercalcemia, hipofosfatemia, hipomagnesemia, acidosis hiperclorémica, ratio C/P en sangre >33, hiperuricemia, aumento de los marcadores de remodelado óseo, elevación de los niveles de 1,25 (OH) ² -D ₃ , anemia, alteraciones del metabolismo hidrocarbonado.
MUSCULOESQUELÉTICO	Debilidad muscular (proximal).	Osteopenia-Osteoporosis, dolor óseo, riesgo incrementado de fracturas, osteítis fibrosa quística, pseudogota, gota úrica.
RENAL	Poliuria, hipostenuria (diabetes insípida nefrogénica), nefrolitiasis, nefrocalcinosis, insuficiencia renal (aguda y crónica).	Nefrolitiasis, Acidosis tubular renal proximal.
CARDIOVASCULAR	Hipertensión arterial, calcificaciones valvulares, bradicardia, acortamiento del intervalo QT.	Hipertrofia ventricular izquierda, calcificaciones miocárdicas, valvulares y vasculares y rigidez vascular.
GASTROINTESTINAL	Anorexia, náuseas, vómitos, estreñimiento, pancreatitis (aguda), úlcera péptica (pacientes con un MEN 1).	
NEUROPSIQUIÁTRICOS	Astenia, dificultad de concentración, alteraciones cognitivas, confusión, afectación del estado de ánimo, irritabilidad, alteraciones del sueño, etc.	
OCULARES	Queratopatía en banda, calcificaciones conjuntivales.	

Tabla 6. Comparación de manifestaciones clínicas y analíticas de la hipercalcemia y del hiperparatiroidismo primario (39,41).

5.4 DIAGNÓSTICO

Para realizar el diagnóstico de esta patología, es necesario el apoyo en criterios clínicos, antecedentes familiares, características radiográficas y estudio histopatológico (28). Se debe descartar hiperparatiroidismo en todo paciente que tenga litiasis renal, osteoporosis, cálculos renales, nefrocalcinosis, debilidad muscular, dolor óseo, antecedentes de irradiación en el cuello, historia familiar de neoplasia endocrina múltiple tipo 1 o 2, fracturas patológicas o presencia de lesiones que se sospeche sean por osteítis fibrosa quística, existencia de la secreción autónoma de PTH en cualquier situación donde haya hipercalcemia, sintomática o no, debido a que el hiperparatiroidismo es junto con la hipercalcemia tumoral, el 90% de los casos de hipercalcemia (mayor de 10.5 mg/dl o 2,62 mmol/l) (figura 6) (1,39,41,43). Es preciso señalar que, el diagnóstico del hiperparatiroidismo es bioquímico. Del mismo modo, deben medirse los niveles de fósforo sérico (suele estar bajo o en límites bajos), cloro (niveles altos con acidosis metabólica secundaria a una inhibición de la reabsorción de bicarbonato por la PTH), 25 hidroxivitamina D (está más baja de lo normal pudiéndose asociar con enfermedad severa), 1,25 dihidroxivitamina D y calciuria corregida con creatinina en orina de 24 horas (se encuentra incrementada en un 40% de pacientes) (tabla 7)(39,41).

	CALCIO EN ORINA 24 HORAS
HP	>200 mg/día
HHF	<100 mg/día

Tabla 7. Diagnóstico diferencial de HP: hiperparatiroidismo primario y HHF: hipercalcemia hipocalciúrica familiar respecto a los valores de calcio en orina (39).

Mediante la exploración física no es posible observar alteraciones, puesto que no existen variaciones específicas, excepto la palpación de masas en el cuello que, al

detectarse nódulos, se puede pretender que corresponden a tiroides o carcinoma paratiroideo. Además, es posible detectar queratopatía por depósito de fosfato cálcico en la córnea con lámpara de hendidura en los casos que han cursado con niveles séricos elevados de calcio y fosfatos (32). Cabe resaltar que, el hiperparatiroidismo primario sintomático se diagnostica clásicamente con síntomas avanzados de enfermedad. Siendo las manifestaciones clínicas ya se directas o indirectas, debidas al incremento de la concentración de hormona paratiroidea: esqueleto, riñón e intestino (1).

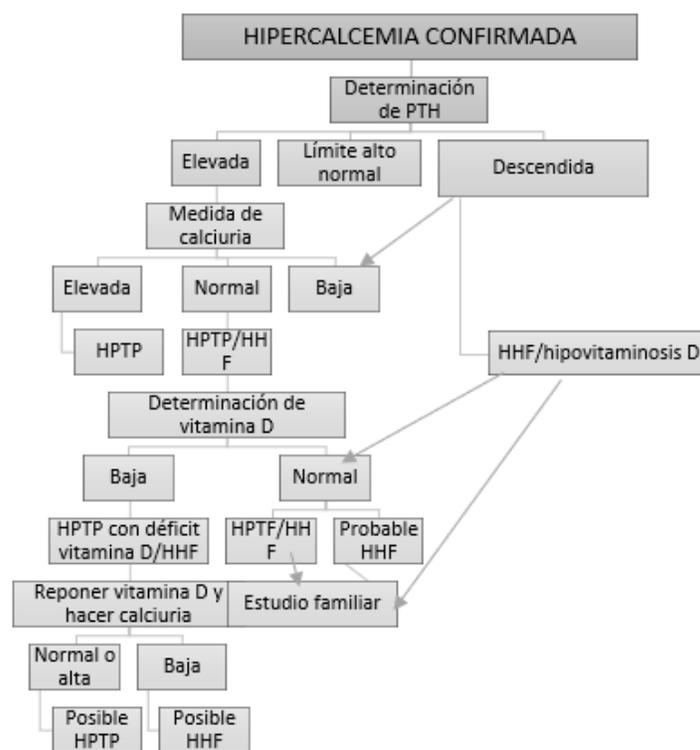


Figura 5. Algoritmo diagnóstico del hiperparatiroidismo. HHF: hipercalcemia hipocalciúrica familiar; HPTP: hiperparatiroidismo primario; PTH: hormona paratiroidea (32).

Entonces es necesario la confirmación del diagnóstico mediante análisis de sangre de los niveles de PTH (elevada o inadecuadamente no suprimida en presencia de hipercalcemia). Es recomendado el uso de técnicas de inmunoanálisis (sándwich), de segunda o tercera generación, que mantienen una elevada fiabilidad incluso en

situaciones de insuficiencia renal. Es necesario mencionar que, la gran mayoría (80-90%) de los pacientes con hiperparatiroidismo tienen los niveles de paratohormona significativamente elevados y los paciente con niveles normales o ligeramente incrementados solo representan del 10-20% (41). Se pueden realizar pruebas adicionales como la eliminación urinaria de Ca, fosfatos, y adenosín monofosfato cíclico (AMPc), y en sangre fosfatos, cloruros y magnesio, aunque tienen menor especificidad y actualmente las pruebas fundamentales son la determinación de calcemia, calciuria y hormona paratiroidea (32).

Para determinar los niveles de paratohormona intacta se realizan pruebas inmunoradiométricas (IRMA), segunda generación, y con inmunoquimioluminiscencia, tercera generación, mediante el uso de anticuerpos dirigidos contra las regiones N y C terminales de la molécula de la PTH, es decisiva para confirmar o descartar el diagnóstico de hiperparatiroidismo, pero la prevalencia de la deficiencia de la vitamina D complica la interpretación de ambos ensayos (1,32).

De igual importancia el hiperparatiroidismo es posible de confirmar se mediante radioinmunoensayo (RIAs) con niveles circulantes de paratiroides. Por lo que RIAs es suficientemente específico para determinar los niveles normales de la paratohormona (40).

Ante la sospecha de hiperparatiroidismo secundario, se debe tomar en cuenta que, cuando el paciente refiere en la anamnesis diálisis y/o falla renal, debe ser confirmado con la demostración de hipocalcemia, hiperfosfatemia, elevados niveles de PTH. Radiográficamente se muestra compromiso óseo con apariencias radiopacas/radiolúcidas de parcheado y moteado. Asimismo, expansión de las áreas de tumores pardos, pérdida de la lámina dura y movilidad dental son comúnmente vistas en el hiperparatiroidismo secundario que en el hiperparatiroidismo primario (40).

Debido a la inespecificidad de la clínica y la ausencia de síntomas, el diagnóstico es establecido mediante datos de laboratorio, resaltando que los de mayor

relevancia en pacientes con hiperparatiroidismo primario son: hipercalcemia e hipofosfatemia (32,39).

Con base en la guía clínica de diagnóstico del Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS); el diagnóstico se realiza cuando existen niveles elevados de la concentración de calcio sérico total (hipercalcemia persistente) y la concentración incrementada o niveles normales inapropiados de PTH, aunque esta suele suprimirse después de niveles altos de calcio sérico. Si lo antes mencionado no ocurre, se debe sospechar que el paciente presente hiperparatiroidismo primario (44). Los estudios de laboratorio que se consideran indispensables son: determinación de PTH, calcio y fósforo séricos (45).

Al encontrarse niveles altos de calcio y hormona paratiroidea (elevada o inadecuadamente no suprimida en presencia de hipercalcemia), poseen juntos sensibilidad y especificidad de más del 95% para la determinación de hiperparatiroidismo primario clásico (41,44). Recordando los efectos que se generan en el organismo a causa de la formación excesiva de la parathormona por las glándulas paratiroides: una pérdida del calcio de los huesos y aumentando la concentración extracelular del mismo, estimula la actividad osteoclástica, la retención renal del Ca y la eliminación de fosfato, y aumenta la formación de 1,25-dihidroxicolecalciferol. Las consecuencias más graves están relacionadas con el daño generado al hueso, ocasionándole absorción osteoclástica excesiva y con ello debilidad ósea (7).

La vitamina D deficiente es necesario corregirla, para poder interpretar la PTH cautelosamente; debido que su deficiencia deriva en el incremento de la secreción de la hormona paratiroidea. La filtración glomerular (FG) < de 60 ml/min/1.73/m² de superficie corporal se relaciona con la elevación sérica de la HPT (1,44).

Otra manera de detectar hiperparatiroidismo de manera indirecta de la actividad paratiroidea, es mediante la excreción excesiva de calcio urinario > a 400mg/d en orina de 24 horas ajustada para la FG puede servir para el diagnóstico de hipercalcemia hipocalciúrica. No suele hacerse a menudo y se llega a realizar si el calcio del paciente y/o los niveles de la hormona paratiroidea no son tan anormales

y el médico tratante quiere cerciorarse de que el paciente tiene esta afección. Solo es preciso entre el 25% a 40% de las veces (44) Si el estado de la filtración glomerular es normal, los riñones van a filtrar la mayor parte del calcio en un intento por disminuir los niveles en el organismo, por ello se produce una cantidad anormalmente grande de Ca en la orina (46).

El control de la hipercalcemia grave, es el tratamiento médico en general. Algunas de las recomendaciones médicas son el evitar deshidratación y el sedentarismo; además de análisis de calcio sérico de manera bianual y, creatinina sérica junto con el estudio de masa ósea de manera anual; preferentemente en tres localizaciones: columna lumbar, cadera y radio distal. No hay evidencia de que la restricción de calcio deba de incorporarse a la dieta para la mejora de la hipercalcemia. En el HPTP asintomático, no hay certeza de que alguna terapia médica sea útil, aunque existen fármacos prometedores como los bifosfonatos y la calcitonina; pero presentan una limitación clínica, ya que solo son útiles en pacientes en donde el tratamiento quirúrgico no está indicado (34).

Además la cirugía es la terapia curativa del HPTP para todo paciente que presente síntomas; además los National Institutes of Health (NIH), recomiendan que también los pacientes con HPTP asintomático sean considerados candidatos para paratiroidectomía, de acuerdo a las indicaciones de: calcio sérico mayor a 11.5 mg/dl (>1mg/dL sobre el límite alto de la normalidad), calcio urinario 24 horas mayor a 400mg, reducción de la función renal con aclaramiento de creatinina reducido en un 30%, densidad ósea mineral por densitometría con T-score mayor a 2.5 desviaciones estándar por debajo del *peak bone mass* (columna lumbar, cadera, cuello femoral o tercio distal del radio), fractura vertebral (determinada por radiología, TC, RMN o densitometría ósea), filtrado glomerular <60 mL/min, presencia de litiasis renal o nefrocalcinosis (determinada por radiología simple, ecografía o TC), pacientes menos de 50 años, pacientes que no puedan tener seguimiento adecuado en consulta. Las únicas contraindicaciones de éste tratamiento son: hipercalcemia hipocalciúrica familiar y enfermos con comorbilidad con riesgo anestésico (34,41).

El tratamiento farmacológico del hiperparatiroidismo primario está basado en: 1) bifosfonatos, 2) calcimiméticos (cinacalcet), 3) combinación de los dos anteriores 4) tratamiento hormonal sustitutivo (THS) (tabla 8) (47).

FÁRMACO	DESCRIPCIÓN	Pacientes con HPP no intervenidos
BIFOSFONATOS	<ul style="list-style-type: none"> -Inhibir la resorción ósea. -El más estudiado es el alendronato (dosis 10 mg al día). 	<ul style="list-style-type: none"> -Mejoran la desmineralización ósea, aumento de la masa ósea. -Reducen la calcemia transitoria y discretas en los primeros meses. -Modificación temprana de los marcadores de remodelado óseo (descenso del 66% en los niveles de N-telopéptido colágeno tipo 1 urinario). *Debe considerarse en pacientes con T-score en columna lumbar, cadera o tercio distal del radio igual o <-2.5 o que presenten fracturas por fragilidad ósea.
CINACALCET	<ul style="list-style-type: none"> -Agente calcimimético. -Modulador alostérico. -Aumenta la sensibilidad de los sensores de Ca al Ca extracelular. -Dosis diaria media entre 30-90 mg repartidos en dos dosis. 	<ul style="list-style-type: none"> -Reduce la PTH sérica y la reabsorción tubular. -Reduce la calcemia del 70-80%. *Efecto durante 5 años. *No hay beneficio en DMO, nefrolitiasis o marcadores del remodelado óseo.
COMBINACIÓN (ALENDRONATO Y CINACALCET)	<ul style="list-style-type: none"> -Cinacalcet: reduce la calcemia -Alendronato: mejora DMO 	<ul style="list-style-type: none"> -Cinacalcet: no mejora DMO. -Alendronato: no logra mantener la normocalcemia.
OTROS	<ul style="list-style-type: none"> -Terapia hormonal sustitutiva: reducción de los niveles de fosfatasa alcalina 22% 	<ul style="list-style-type: none"> -THS: debe consumirse por tiempo prolongado.

Tabla 8. Se describen los principales fármacos para el tratamiento del hiperparatiroidismo primario (47).

6. ADENOMA PARATIROIDEO

El adenoma paratiroideo es un tumor no canceroso de alguna de las glándulas paratiroides, regularmente de las células principales; que proviene del griego, en donde “adenos” significa glándula. Resulta interesante el hecho de que, las terminaciones griegas como “oma” y “omai”; se utilizaban en la antigüedad para referirse a la “tumoración”, en diversas patologías (sarcoma, condiloma). Pero en la actualidad su uso en tecnicismos médicos es: leiomioma, neurofibroma, melanoma, etc. Por lo tanto, “adenoma” significa= tumor benigno (-oma) proveniente de las células epiteliales, que se encuentran organizadas en una estructura glandular reconocida, “aden” o “adeno” como consecuencia de esta lesión, los niveles de hormona paratiroidea se encuentran aumentados (26,43).

Kocher (1889), informó el hallazgo de adenomas paratiroides y 20 años después (1909) ganaría el Nobel de Medicina. Por otro lado, Recklinhausen en la autopsia de un hombre de 40 años, informó de forma manuscrita, que observó una glándula paratiroides aumentada de tamaño, pero en ese momento, no logró correlacionarla. Más tarde, en 1905, Max Askanasi describió y relaciono a los adenomas paratiroides con la enfermedad esquelética observada en el hiperparatiroidismo primario (3,26).

Histopatológicamente el adenoma paratiroideo se observa como un nódulo de apariencia quística de aproximadamente 1 cm de diámetro, coloración pardo rojiza compatible con glándula paratiroidea de localización variable, con nucléolos de adenoma paratiroidea (48).

6.1 EPIDEMIOLOGÍA

Con base en estudios, el adenoma paratiroideo afecta a uno entre 500-1000 habitantes, siendo la principal causa el hiperparatiroidismo primario en un 80% a 85% de los pacientes, en contraste con el carcinoma paratiroideo que ocurre en el 1% a 5% de los casos y necesitan resección en bloque por el riesgo a recurrencia;

mientras que se cree que el 10% son hereditarios y la resección quirúrgica es tratamiento quirúrgico ideal. Asimismo, el hecho de exponerse a radiación de cabeza y cuello genera cierta tendencia a presentar un adenoma; por ejemplo, la población de Hiroshima que estuvo expuesta a la bomba atómica (5,43,49).

Suelen existir en aproximadamente 80% al 87% de los casos un adenoma paratiroideo y múltiples en tan solo 4% (42). De acuerdo a la literatura, la localización de adenomas ectópicos es el 10% y causan entre un 15% a 25% de fracasos quirúrgicos (34). Los adenomas paratiroideos localizados en el seno del parénquima tiroideo representan un 3% a 4% (48).

La incidencia se ve incrementada con la edad y afecta al menos a 2% de los individuos de la tercera edad. En niños puede llegar a asociarse con endocrinopatías hereditarias como la neoplasia endocrina múltiple (NEM) tipo 1 y 2 (43).

6.2 ETIOLOGÍA Y FISIOPATOLOGÍA

La principal causa es el hiperparatiroidismo primario por la sobreproducción de hormona paratiroidea generada por el adenoma paratiroideo. El tumor incrementa la secreción de PTH que químicamente es igual a la hormona secretada por las glándulas paratiroideas sin anomalías. El exceso de la hormona afecta directamente el hueso y el riñón, e indirectamente al intestino, provocando hipercalcemia e hipofosfatemia. Generando así el aumento de la reabsorción ósea a consecuencia de la hipercalcemia y se incrementa la reabsorción renal y la absorción intestinal del calcio por la activación de la vitamina D en el riñón a 1,25 dihidroxicolecalciferol. Su principal función es promover la mineralización ósea al aumentar las concentraciones de Ca y de fosfato del LEC. Sus acciones son el aumento de la absorción intestinal y renal de Ca y de fosfato; y aumentar la resorción ósea. La hipofosfatemia es causada por efecto de la PTH de disminuir la reabsorción renal del fosfato y producir fosfaturia (9).

Aunque existe otras causas como la cuestión hereditaria la exposición a radiación de cabeza y cuello, especialmente en niños, ya que se considera un factor de riesgo para el desarrollo de HPTP, aunque no se ha determinado con exactitud la etimología de la enfermedad. De acuerdo a las variantes que se pueden presentar, existe evidencia de la expresión genética diferencia entre la enfermedad de una sola glándula (adenoma) y la multiglandular (hiperplasia) El 5% de los adenomas paratiroides pueden tener localizaciones ectópicas. Asimismo, existen algunas teorías para adenomas paratiroides atípicos que son en realidad un grado bajo de carcinoma, pero en la literatura aún no hay mucha información al respecto (42,43,46,49).

Se ha reportado que el uso del carbonato de litio, usado para el tratamiento del trastorno bipolar, es un fármaco con potencial tóxico a largo plazo, a largo plazo puede estimular a las células paratiroides e inducir hiperparatiroidismo secundario a adenoma o a hiperplasia paratiroidea. Cabe resaltar que a los pacientes que usan este fármaco durante un largo periodo de tiempo presentan hipercalcemia, entre un 4% a 38% (48). La alteración que produce el litio en la homeostasis del calcio es mediante un desplazamiento hacia la derecha de la curva que representa la secreción de PTH por las glándulas paratiroides, modificándose el *set point*, los de receptores (CaSR) por lo que se necesita mayores concentraciones del calcio para reducir la secreción de PTH. Además el litio puede acelerar el crecimiento de adenomas preexistentes o contrariamente inducir a su formación (48).

Existen reportes en la literatura acerca de las mutaciones genéticas que son las responsables de la proliferación monoclonal u oligoclonal observada en neoplasias paratiroides; en su mayoría son genes supresores tumorales que son parte de la formación del tumor por medio de la inactivación secuencia de ambas copias del gen. Puede existir más de dos genes mutados en el mismo adenoma (29).

Las deleciones cromosómicas (rotura cromosómica y pérdida de fragmento) con más frecuencia en las células paratiroides son 11 (11q) del 25% a 30%; entre otras como: 1p, 6q, 9p, 11p, 13q y ganancias en 7, 16p y 19p. además el oncogén afectado es ciclina D1 (CCND1)/PRAD1 (11q13) que codifica la proteína (35kDa)

ciclina D1; es importante porque regula la transición de la G1 (27 horas, célula en espera antes de iniciar la síntesis del DNA) del ciclo celular que sigue la mitosis a la fase S (síntesis del ADN) y su expresión se encuentra mutada en diversas neoplasias, se han encontrado en un porcentaje del 5% de los adenomas (29,50).

6.3 ANATOMÍA PATOLÓGICA

Su forma suele ser ovalada o en forma de frijol, si existe una lesión, pero al ser de mayor tamaño pueden tener múltiples lobulados (figura 6) (34,46).



Figura 6. Especimen como resultado de la extirpación de la lesión que coincide con adenoma paratiroideo (34).

La mayoría de los adenomas paratiroideos son yuxtatiroideos y su localización es inmediatamente por detrás o por debajo de las glándulas tiroides. Siendo así que los adenomas paratiroideos de la glándula paratiroides superior se pueden localizar posteriormente en el surco traqueoesofágico, ubicación paraesofágica o incluso inferiormente a la altura del mediastino. Además, suele haber adenomas paratiroideos con localización ectópica, entre las más comunes se encuentra: mediastino retrofaríngeo, vaina carotídea e intratiroideo (42,46).

Algunas de las características morfológicas que pueden ayudar al diagnóstico de una glándula paratiroidea anormal son: el signo del vaso polar (vena de alimentación o de drenaje de mayor tamaño que se dirige al final de una paratiroides hipervascularizada), lesión más grande (los adenomas solitarios tienden a ser más grandes que la enfermedad multiglandular y el tamaño incrementa la confianza en el diagnóstico), en imágenes sin contraste (depleción de yodo, en comparación con la tiroides se observan menos densas) (46).

Las características histopatológicas muestran predominio de células principales distribuidas uniformemente mezcladas con células oxífilas moderadas y células claras y tejido glandular normal por encima de la cápsula (31).

6.4 ESTUDIOS DE IMAGEN Y LABORATORIO

En cuanto a los análisis de sangre, deben encontrarse los niveles de hormona paratiroidea elevados (rango de referencia normal 1,6 a 6,9 pmol/L o 10 a 55 pg/ml) (46).

Es de suma importancia la identificación preoperatoria de adenomas paratiroides, porque permite reducir el tiempo quirúrgico, la realización de técnicas mínimamente invasivas, unilaterales, dirigidas o radioguiadas por sondas, bajando los costos, efectos secundarios y la morbilidad; y a la vez se minimiza el riesgo de dañar el nervio laríngeo recurrente, así como estructuras vasculares del cuello, o la extirpación errónea de glándulas paratiroides no alteradas, sin olvidar que la planificación quirúrgica no planeada puede hacer que pase desapercibido adenomas múltiples, ectópicos, variantes anatómicas o incluso adenomas de menor tamaño, llevando el tratamiento del paciente a un fallo quirúrgico y una posible reintervención, se eleva el grado de dificultad y larga en estos casos (figura 7) (43).



Figura 7. Fotografía tomada en el transoperatorio, se muestra el adenoma paratiroideo previo a la exéresis de la lesión (43).

Acorde a la literatura, una vez detectada la lesión a nivel glandular, se recomiendan los estudios de imagen para la localización exacta de la o las glándulas afectadas y así ayudar al diagnóstico y tratamiento. Principalmente se usa la centellograma con el radiofármaco de tecnecio-99m sestamibi (TC99M-sestamibi), tomografía axial computarizada (TC), resonancia magnética (RM) (figura 8), ecografía y la tomografía computarizada con emisión de protones. Todas las técnicas ofrecen moderada sensibilidad y alta especificidad, pero tienen limitaciones cuando las glándulas son pequeñas. Además, las técnicas son poco precisas cuando se encuentra afectada más de una glándula paratiroidea. La ecografía con rastreo con tecnecio-99m sestamibi permite la identificación de la glándula afectada con una especificidad cercana al 100%, teniendo como ventaja la reducción del tiempo quirúrgico, porque permite la ubicación de la glándula afectada, el saber si se trata de una única lesión o múltiple, para así poder tomar la decisión de realizar una exploración de cuello más dirigida, disminuyendo la morbilidad posquirúrgica. Como desventaja, tenemos el hecho de que no se puede realizar este estudio en paciente que presenten falla renal, debido a que se altera la sensibilidad del estudio, aumentando los falsos positivos (32,45,51).

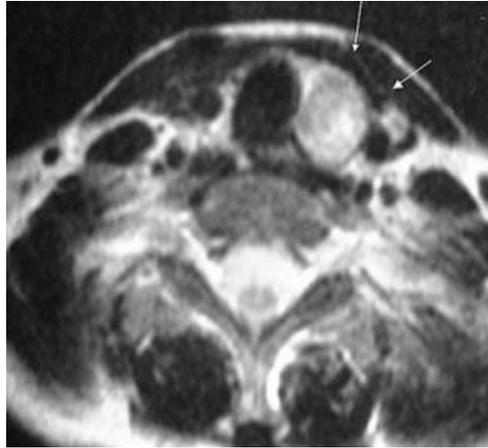


Figura 8. Resonancia magnética cervical: se observa lesión nodular de 2 cm de diámetro entre tronco braquiocefálico y carótida izquierdas compatible con adenoma paratiroideo superior izquierda (61).

El Tecnecio 99m methoxyisobutil isonitrile (MIBI), es un complejo catiónico lipofílico, introducido en 1989, se usaba originalmente para estudiar la perfusión miocárdica. Se administran de 10 a 20 mCi de TC-sestamibi endovenoso y se toman imágenes del cuello y tórax a los 15 minutos, y de 2 a 4 horas postinyección. Su uso proporciona información sobre la captación de adenomas paratiroideos o hiperplasia con mayor avidéz que en la tiroides circunvecina y también, ocurre una lenta liberación desde las células paratiroideas patológicas. Aunque no hay una explicación exacta del porqué el MIBI se acumula en el tejido paratiroideo, existe un posible mecanismo, el incremento de la perfusión, de la actividad funcional y el exceso de abundantes células ricas en mitocondrias; dándole un valor predictivo del 95% de los casos (figura 9). Además, tiene mayor resolución que la ecografía y se podría decir que reemplaza en un momento dado el uso de la TC y RM. No obstante, la ecografía (figura 10), es un estudio de menor costo y no es invasivo; se usa para la detección de enfermedad tiroidea concomitante a hiperparatiroidismo primario. Éste estudio de laboratorio únicamente logra la detección de localización de adenomas paratiroideos en un 50% y tiene un margen de error del 20%; algunos

estudios han reportado que tiene una sensibilidad entre el 70% a 80% para determinar cuál es la glándula paratiroidea anormal (34,45,51).

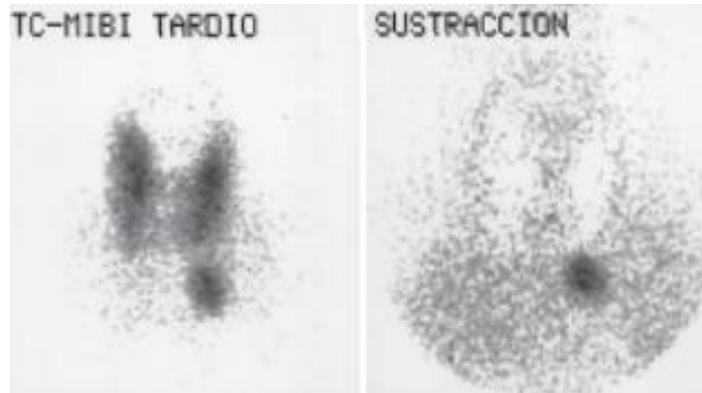


Figura 9. Centellograma de paratiroides con TC99m-Pertecneciato-Tc99m-MIBI. Donde se muestra la imagen tardía y la imagen de sustracción digital, que muestran un adenoma paratiroideo por debajo del lóbulo izquierdo de la glándula tiroides (51).



Figura 10. Ecografía donde se observa al mismo nivel, una lesión del lado del lóbulo tiroideo izquierdo y un adenoma paratiroideo derecho (45).

El diagnóstico de adenoma paratiroideo se ve favorecido por el empleo del ultrasonido y la gammagrafía. Siendo que la escala de grises de los nódulos deben medir más de 1 cm para poderse ver en la ecografía, además son homogéneamente hipoeoicos frente a la glándula tiroides suprayacente y se puede ver una cápsula tiroidea ecogénica que separa la tiroides de la paratiroides (46).

La ecografía Doppler, tiene utilidad para la diferenciación de un adenoma paratiroideo de otras masas cervicales. Típicamente, se muestra como una masa hipoeoica lobulada posterior o lateral a la glándula tiroides; son altamente vascularizados y tienen su propio pedículo, permitiendo la detección de las arterias nutricias y con ello saber cuál es la glándula paratiroidea anormal, sobre todo porque se muestra comúnmente un vaso de alimentación extratiroideo característico (pudiendo ser una rama de la arteria tiroidea inferior), que entra a la glándula paratiroidea por uno de los polos, tiende a ramificarse alrededor de la periferia de la glándula antes de entrar a ella, dicha particularidad puede dar un arco característico o un borde vascularizado, permitiendo localizar un área hipervascular asimétrica en donde se localice un adenoma subyacente (43,45,46).

La TC no ha sido un método con gran relevancia para la localización de las glándulas paratiroides (incapaz en detectar menores a 1 cm de diámetro), pero tiene como indicación específica su uso para casos con sospecha de carcinoma paratiroideo o tiroideo asociado, ganglios linfáticos afectados; no se realiza de manera rutinaria. Su especificidad es del 85% y tiene una sensibilidad del 60%. Sin embargo, en los últimos años la TC paratiroidea 4D ha surgido como nueva modalidad, ya que la paratiroidectomía se convierte en mínimamente invasiva para localizar exactamente los adenomas en el preoperatorio (45,46).

La resonancia magnética nuclear (RMN) se reporta que es más sensible y específica que la tomografía convencional para la localización de adenomas paratiroides. Cabe resaltar que al haber más de un adenoma paratiroideo se emplea T2, ya que es la localización anatómica más exacta que con la tomografía y la T1 suele tener señal intermedia a baja. La RMN localiza el 75% de las glándulas paratiroides afectadas y tiene una sensibilidad del 80% y especificidad del 95%

(45,46). Se puede complementar este estudio con sestamibi, si se encuentra crecimiento paratiroideo y algunos autores reportan que estos dos estudios son los mínimos que se necesitan para la justificación del planeamiento de una cirugía (45).

El SPECT (Single Proton Emission Computed Tomography), es la técnica nueva de emisión de protones por medio de una TC, mediante la inyección por vía intravenosa de sestamibi, que permite la detección de la glándula anormal, puesto que, esta capta el material radioactivo. Como ventajas se encuentra la gran resolución anatómica, también se asocia a la medición de la concentración de PTH. Resulta ser un método seguro, pero como principal desventaja es el costo alto pero el beneficio para la planeación quirúrgica es recíproca. La sensibilidad de detección es de 93.1% y la especificidad para adenomas es de 98.9% (45).

El método de localización de estas lesiones en el intraoperatorio, introducido por Dudley en 1971, es el uso por vía intravenosa del azul de metileno 45 minutos antes de la cirugía. Permite la visualización de la glándula anormal puesto que capta el colorante volviéndose azul- púrpura y el tejido normal es de un azul con menor intensidad; resulta segura y fácil de aplicar. Como principal desventaja se tiene la alteración en la oximetría de pulso durante la infusión, que posterior a 15 minutos regresa a la normalidad (figura 11) (45,52).

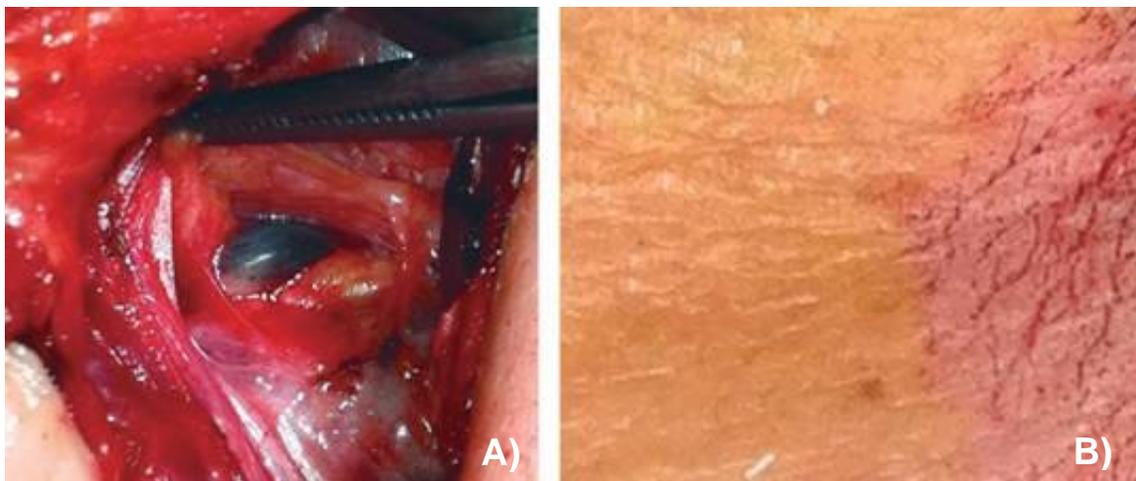


Figura 11. A) y B) Se muestra la glándula anormal de forma ovalada redondeada, de color azul violáceo o intenso, que evidentemente en relación con el tejido tiroideo o conjuntivo circundante (52).

Además, existen otros dos métodos intraoperatorios para la localización de tejido paratiroideo anormal. El primero es el análisis de la hormona PTH intraoperatorio, introducida en 1988 para la confirmación completa de la resección de la lesión y así descartar lesiones múltiples o ectópicos. Se debe de extraer sangre antes y después de la exéresis de la lesión, si existe una disminución de la PT (vida media menos de cinco minutos) será consideradas como prueba de hallazgo de adenoma paratiroideo. Y el segundo es mediante el uso de una sonda nuclear, en la que el tejido paratiroideo hiperfuncionante permanece radioactivo 3 a 4 horas después de realizar la escintigrafía de $^{99}\text{Tcm-MIBI}$. Se introduce una sonda a través de la herida quirúrgica, debido a que la sonda realiza un ruido cuando está colocada cerca del tejido radioactivo, su sensibilidad es de 98.4% y una especificidad del 96.63%. de radioactividad con contador Geiger en los cuatro cuadrantes al menos una hora y media a dos horas después de su administración (10 mCi). La sensibilidad de este estudio es muy elevada, 100%. Elimina los falsos positivos entre adenoma paratiroideo y una hiperplasia paratiroidea. Finalmente, el uso de biopsia para la determinación en el estudio histopatológico en el intraoperatorio para confirmación anatomopatológica (34,45,52).

El tratamiento más empleado es el de la exéresis de las glándulas paratiroideas que han aumentado su tamaño, la evaluación intraoperatoria de la adecuada escisión puede determinar ninguna gota en los niveles de parathormona dentro de 10 minutos de la remoción del adenoma. Para pacientes donde hay síntomas leves por el desarrollo de esta lesión se puede usar terapia de reemplazo hormonal u otras opciones con medicamentos; para prevenir la pérdida de Ca en los huesos por el resto de la vida. Como tratamiento de elección de los adenomas paratiroideos de localización tiroidea es la hemitiroidectomía para evitar el *spillage*, descrito por Wheeler (rotura capsular y la paratiromatosis), para la disminución del riesgo de recidiva (2,48,53).

Es importante mencionar el cambio que se ha estado generando en los últimos años, acerca de la cirugía del HPT. La exploración cervical bilateral expone al paciente a un mayor riesgo de daño del nervio laríngeo recurrente, incrementado la

probabilidad de hipoparatiroidismo, causado por la afectación vascular de las glándulas paratiroides y por la biopsia de las glándulas paratiroides normales. Además de as adherencias tisulares, el trauma quirúrgico y la cicatrices en la piel que afectan la estética del paciente (43).

7. TUMOR PARDO

Dentro de las manifestaciones por la Osteítis Fibrosa Quística, descrita por primera vez por Courtial en “Maladies Extraordinaires” en 1705, pero generalmente se le atribuye a Von Recklinhausen como contribución del Dr. Rudolf Virchow, como una publicación conmemorativa de cumpleaños en 1891 (6) , se encuentran los tumores pardos; como ejemplo de lesión focal. Detalladamente, Recklinghausen describió un caso de un paciente masculino de 40 años, el cual presentó una serie de fracturas que fueron presentándose después del tratamiento de la primera de ellas. Más tarde murió. Asimismo, el cuadro clínico que presentaba se volvió más detallado con la incorporación de exámenes anatómicos y microscópicos del esqueleto, que dieron como resultado la compatibilidad con lo que se conoció como hiperparatiroidismo severo; las características de ésta afección son: deformidades esqueléticas múltiples, fracturas, fibrosis, pigmento hematógeno, quistes y conglomerados de células gigantes (3).

Denninger (1931, Illinois), informó que algunos esqueletos fosilizados mostraban evidencia de osteítis fibrosa quística (o enfermedad de Von Recklinghausen). Asimismo, hallazgos similares se informaron en el antiguo Egipto (3).

El tumor pardo, en general, es un lesión rara y múltiple; puede ser localmente destructiva, lento crecimiento, se considera una lesión osteolítica benigna, que puede llegar a causar dolor pérdida de densidad ósea y fracturas patológicas, puede ocurrir en el hiperparatiroidismo primario, secundario o terciario resultado de un adenoma paratiroideo (16,24,36,54).

7.1 EPIDEMIOLOGÍA

Estudios encontraron que la incidencia de tumores pardos es más alta en hiperparatiroidismo primario (55). La incidencia es del 0.1%, mientras que el hallazgo en porcentaje de casos del 4.5% en pacientes con hiperparatiroidismo primario y 1.5% en pacientes con hiperparatiroidismo secundario. La relación en cuanto al sexo con mayor afectación es de 4:1 en relación mujeres y hombres. Se observa sobre todo entre la 3° y 6° década de la vida, con una media de edad es de 40.2 vs 50 años (4,5,27).

Comúnmente es causado por adenomas paratiroides o hiperplasias paratiroides en 3% a 5% que en el hiperparatiroidismo secundario (que usualmente es causado por fallas crónicas renales o deficiencia de vitamina D) en un 1.5-1.7% (55).

Los tumores pardos como una de las manifestaciones óseas del HPT se pueden aparecer en cualquier parte del esqueleto, pero son más frecuentes en las costilla, clavícula y pelvis. La afectación de la mandíbula ha sido registrada en el 4.5% de los pacientes (27).

Kanaan, et al., sugirieron que se vio un incremento en la prevalencia acerca de la incidencia del tumor pardo causado por el HPT, pudiendo ahora observar un incremento en los paciente longevos con enfermedad terminal renal crónica (55).

Aunque la incidencia de las afectaciones óseas que genera el hiperparatiroidismo, en nuestros días ha disminuido de un 80% hasta el 15%, debido a que existe un mejor control de la hipercalcemia en pacientes asintomáticos y a la generalización de los estudios bioquímicos (27).

7.2 CLASIFICACIÓN

Debido a la confusión causada años atrás por las células gigantes, se identificaba a esta lesión como un sarcoma. Por ello, se encuentra dentro de la nueva clasificación de acuerdo a la WHO como lesiones óseas no neoplásicas: granuloma central de células gigantes, granuloma periférico de células gigantes, querubismo, quiste óseo aneurismático, tumor de células gigantes y tumor pardo (5).

7.3 ETIOLOGÍA Y FISIOPATOLOGÍA

Es preciso señalar que los tumores pardos son lesiones no neoplásicas pero en el contexto del HPT se consideran granulomas reparadores y no tienen el potencial maligno ni neoplásico de las verdaderas lesiones de células gigantes (27).

Se relaciona con hiperparatiroidismo primario o secundario, debido al aumento de PTH, además puede ser causado por una hiperplasia de células principales (4)

Algunos artículos mencionan que el tumor pardo puede ser una forma de representación de un granuloma reparativo (4). A causa de que son zonas subperiósticas de enfermedad focal en la que los fibroblastos proliferan no neoplásicamente pero en reparación patológica para rellenar los huecos de la matriz osteolítica, provocando hueso adicional defectuoso. La matriz desmineralizada es radiográficamente hipodensa y las lesiones aparecen macroscópicamente como multilobulillar y bien delimitadas con adelgazamiento perióstico (6).

El tumor pardo es una forma de presentación de la osteítis fibrosa, pudiendo ser el primer hallazgo de la misma. Se produce por la pérdida de la densidad ósea, asociada a deformidad y fractura (4) son fibrovasculares, expansibles, lesiones osteolíticas que se presentan como tercera manifestación del hiperparatiroidismo, en lugar de una verdadera neoplasia (55). Aunque algunos casos presentados por

FDEZ- Bustullo y cols., mencionan que las lesiones que eran asintomáticas, el diagnóstico fue casual por la exploración radiológica (27).

7.4 CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS

Clínicamente se observan como lesiones solidas de color marrón (lo que le confiere el nombre) que son duras a la palpación, asintomático o pueden ser responsables de dolor por fracturas patológicas. En cabeza y cuello, los tumores pardos se presentan en forma de tumor invasivo, algunas veces se encuentran asociados con síntomas que sugieren malignidad, movilidad dental, pérdida de dientes, en áreas del nervio trigémino puede haber discapacidad sensorial, obstrucción unilateral nasal (5).

Se puede presentar en el macizo facial, clavícula, costillas (figura 12), pelvis, huesos largos como el fémur. Aunado a esto, Guney et al, reportaron un caso de hiperparatiroidismo primario asociado con tumor pardo de la maxila y desarrollo de múltiples lesiones óseas (31).

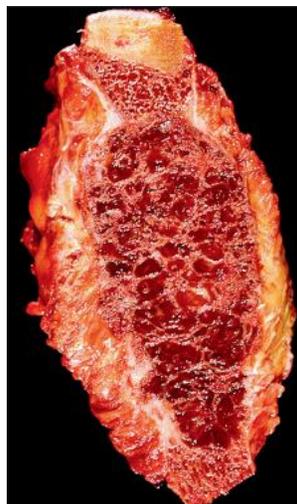


Figura 12. Tumor pardo en costilla. La masa se encuentra de un color rojiza marrón, bien delimitado y delineado en múltiples nódulos por numerosos septos. La cortical se encuentra adelgazada pero intacta (24).

En cuanto a la región del macizo facial, algunos estudios reportan que puede desarrollarse en la maxila, paladar (figura 13), hueso temporal, cavidad nasal y hueso de la órbita. Slem et al, reportaron un caso de tumor pardo del seno maxilar y la órbita lo que llevó al paciente a la ceguera. También hay reportes del desarrollo de esta lesión en la base del cráneo, específicamente en la región selar y paraselar, pero son extremadamente raros, entre los síntomas que se pueden presentar si se encuentran en éstas localizaciones son: dolores de cabeza, cambios visuales, náuseas, vómitos y déficits neurológicos focales (4,24,31,55,56).

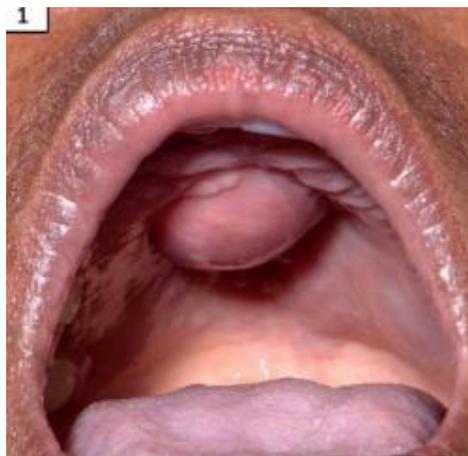


Figura 13. Fotografía clínica donde se observa un aumento de volumen de forma globular que sobresale del paladar duro (tumor pardo) (56).

La sintomatología depende del tamaño y localización; por ejemplo, en la mandíbula puede causar dolor, deformidad, alteraciones en la masticación, fracturas patológicas, y adicionalmente hipercalcemia neuromuscular que tiene efecto como la debilidad muscular e hiperreflexia (respuesta exagerada el sistema nervioso autónomo de manera involuntaria) (6,27). Existe el caso de una paciente femenina con descendencia árabe de 25 años, que acudió a la Unidad Maxilofacial del “King Fahd Central Hospital”, refiriendo dolor en el paladar duro izquierdo en la zona del canino que se extendía hasta el segundo molar. Presentando, además, epifora ipsilateral (ojo lloroso) y disnea de la fosa nasal ipsilateral (dificultad para respirar)

a causa de la completa obstrucción. El examen físico reveló asimetría facial por el aumento de volumen del lado derecho en el paladar, que mostró crepitación de algunas zonas, expansión de la cortical bucal desde el canino superior izquierdo al segundo molar superior izquierdo (figura 14) (31).



Figura 14. Radiografía con vista occipitomentoniana, muestra radiopacidad en el seno maxilar izquierdo y paladar.

7.5 CARACTERÍSTICAS RADIOLÓGICAS

Radiológicamente, el tumor pardo se observa como una lesión bien delimitada con zonas radiolúcidas uniloculares o multiloculares, que puede provocar expansión del hueso afectado, (figura 15) y con adelgazamiento de las corticales óseas. Comúnmente afecta la mandíbula, clavículas, costillas y pelvis. Pueden ser solitarios, pero con frecuencia son múltiples. En los huesos craneofaciales, se han visto afectados el maxilar, el paladar, el hueso temporal, cavidad nasal, hueso orbitario, senos paranasales y la mandíbula. Esta última, se caracteriza por la pérdida de la lámina dura que rodea las raíces dentales, disminución de la densidad radiográfica y produce un patrón radiográfico de “vidrio esmerilado”, desmineralización del reborde inferior mandibular y el conducto dentario inferior y adelgazamiento de los contornos corticales de los senos maxilares, por ello se

puede hacer una valoración con radiografías pero se debe recordar que no es un signo patognomónico (figura 16) (2,4,24,27,30,57,58).



Figura 15. Se muestra radiografía de cadera, donde se ven lesiones líticas de tamaño y forma variable. Las lesiones son bien definidas y carecen de márgenes escleróticos y matriz interna (24).

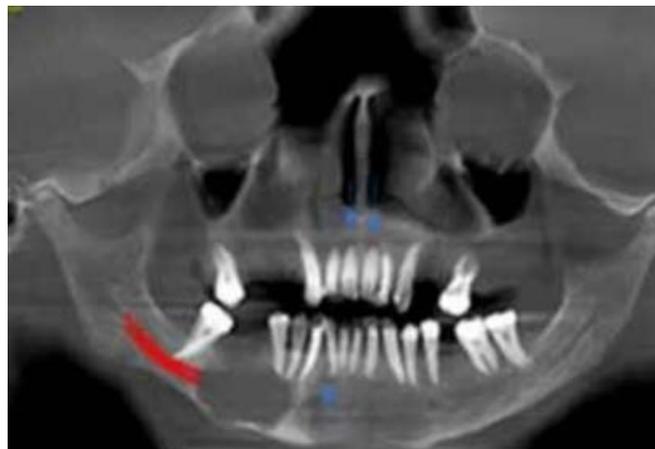


Figura 16. Se muestra reconstrucción de radiografía panorámica en donde se observa en cuerpo mandibular derecho zona radiolúcida, unilocular con presencia de cortical bien delimitada y basal mandibular adelgazada, con ausencia de lámina dura a nivel de las piezas dentarias (57).

En la enfermedad ósea avanzada se pueden ver manifestaciones radiológicas como “sal y pimienta” o “vidrio esmerilado” que aparecen en el cráneo, reabsorción subperióstica de los huesos (“apolillado” o apariencia de “encaje”), quistes o tumores pardos. Es posible que se manifiesta reabsorción ósea de manera temprana a la enfermedad; comúnmente en las falanges medias 2° y 3° dedo, lámina dura alrededor de los dientes. Así como afectación por tumores pardos en las órbitas, clavícula, costillas, tibia, fémur y pelvis; como ya se había mencionado (6).

En una TC, se puede ver como una lesión lítica expansiva, una masa hiperdensa que envuelve la clavícula izquierda (Figura 17) (36,55).

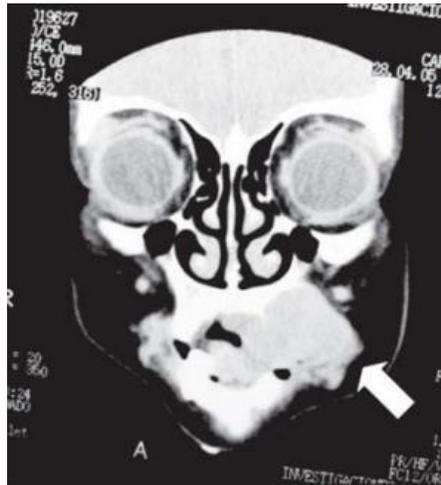


Figura 17. TAC de macizo craneofacial con contraste endovenoso, se observa formación de densidad de partes blandas, heterogénea, que compromete el maxilar superior izquierdo y se extiende hasta la línea media, provocando osteólisis grave y compromiso de partes blandas (36).

7.6 CARACTERÍSTICAS HISTOLÓGICAS

El estudio histopatológico único, no es suficiente para determinar el diagnóstico de tumor pardo, ya que es difícil diferenciarlo de otras lesiones de células gigantes y los hallazgos histológicos no son patognomónicos de la lesión.

Histopatológicamente es idéntico al granuloma central de células gigantes de los maxilares. Es necesaria la combinación de la historia clínica, características histológicas donde se presenten células gigantes y estudios de laboratorio para corroborar que el paciente tiene hiperparatiroidismo (2,5,16,59).

El tumor pardo está compuesto por un estroma fibroblástico denso y acúmulos de osteoclastos multinucleados como células gigantes (figura 18) distribuidas alrededor de manera irregular por los capilares intersticiales, embebidos en estroma vascularizado rico en fibroblastos fusiformes a poliédrica, con presencia de macrófagos cargados con hemosiderina (es lo que le confiere el color pardo) (4,5,27,58,60). Además se presentan áreas extensas de resorción del hueso y focos hemorrágicos (figura 19 C y D) (6,55).

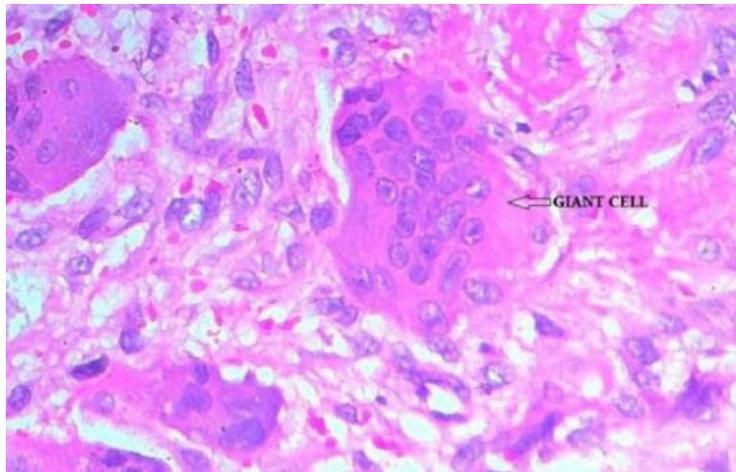


Figura 18. Microfotografía con tinción H&E, x400, que muestra osteoclastos multinucleados como células gigantes (58)

La conversión del potencial osteogénico de las células desde osteoblastos a osteoclastos, predominando la resorción ósea sobre la formación de nuevo tejido óseo. se forma de este modo un tejido osteoide dentro de un tejido fibroblástico vascular, en un fracasado intento de formación de trabéculas óseas. Como resultado del sangrado intraóseo y de la degeneración tisular pueden desarrollarse

tumores pardos; grupos de macrófagos cargados de hemosiderina, células gigantes, fibroblastos que llenan estas lesiones quísticas. La vascularización, hemorragias y los depósitos de hemosiderina confieren las características pardas de las lesiones que le dan el nombre (figura 20) (27,60).

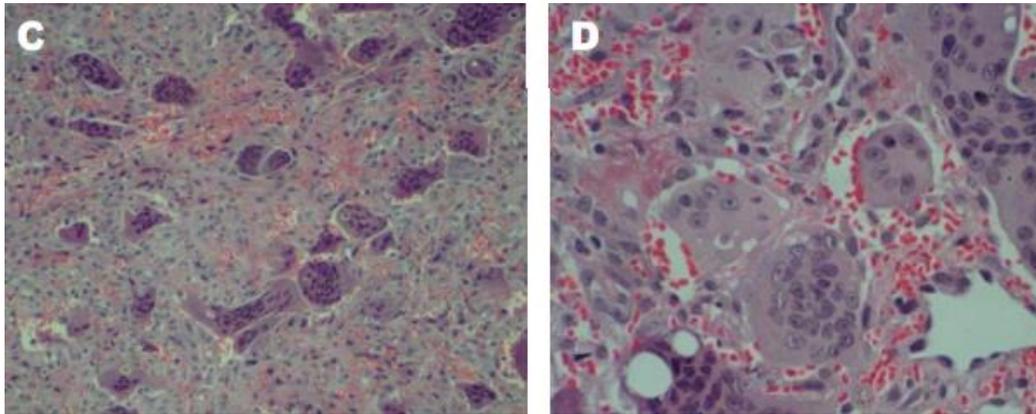


Figura 19. C) x200, Se muestra estudio histopatológico con lesión extensa y destrucción ósea, con técnica de Hematoxilina y eosina donde se observa tumor óseo de células gigantes que incluye múltiples células estromales fusiformes, tejido conectivo fibroso y áreas de hemorragia características del tumor pardo. D) x400 (6).

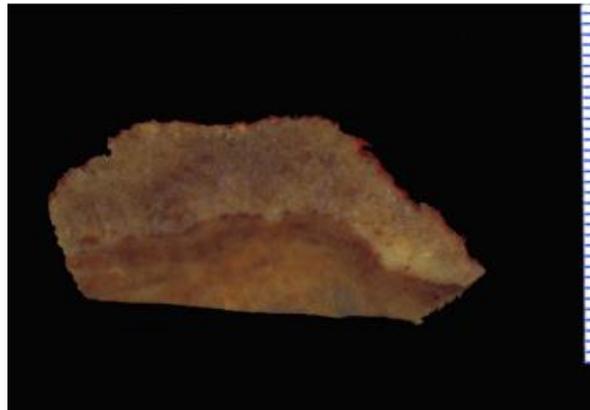


Figura 20. Pieza anatomopatológica del tumor pardo que muestra una marcada demarcación de los márgenes entre el tejido de la lesión de color marrón-amarillento, visto en la parte inferior de la imagen y el hueso normal blanquecino arriba (60).

7.7 DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Ante una tumoración mandibular diagnosticada como lesión de células gigantes, se debe corroborar que existe un HPT, si es así, se está ante un tumor pardo (27). Debido a que como principal diagnóstico diferencial se encuentra el granuloma central de células gigantes (5). Es de suma importancia, en razón de que los granulomas de células gigantes son tratados con enucleación, mientras que el tumor pardo requiere de la corrección de la causa del HPT (4). Los otros diagnósticos diferenciales que se incluyen son el tumor de células gigantes, displasia fibrosa y el quiste aneurismático (27).

Como ya se mencionó, los tumores pardos selares o paraselar son raros, pero su diagnóstico diferencial sigue siendo esencial para evitar errar en el diagnóstico definitivo. Suelen incluirse tumores invasivos pituitarios, displasia fibrosa, carcinomas, cordomas, condrosarcomas y tumores neuroendocrinos (55).

Su formación es principalmente de células gigantes y por muchos años, los tumores de células gigantes provocaron confusión con sarcomas malignos; porque las lesiones causan destrucción del hueso y eso puede hacer que se confundan con neoplasias (figura 21) (5,16,60).

El Ki-67 se usa para descartar malignidad en casos de sospecha, a causa de que en ocasiones puede presentarse manifestaciones que sugieran malignidad (49).



Figura 21. Presentación clínica de tumor pardo en el cuadrante inferior izquierdo en zona de molares. Se observa la lesión ulcerada, lo que sugiere por la zona, el haberse producido por traumatismo de masticación (16).

Es necesario hacer énfasis en que para llegar al diagnóstico definitivo solo es posible si se comparan los hallazgos clínicos, radiográficos y analíticos (27).

7.8 TRATAMIENTO Y PRONÓSTICO

La mayoría de los reportes en la literatura coinciden que la paratiroidectomía de la glándula enferma es el mejor tratamiento para el control del HPT como primera elección, porque la normalización de la función de las paratiroides lleva a la reducción del tamaño o la desaparición del tumor; dado que, la mayoría de los tumores retrogradan en tiempo variable, que va de los 6 meses a los 5 años. Lo que respalda a Knevezic et al, que informaron el caso de un paciente de 23 años en donde la lesión desapareció a los 6 meses posteriores a la paratiroidectomía, señalando que la enfermedad del paciente juega un papel muy importante en cuanto al periodo de recuperación. Al igual que, Silverman, informó de otro caso de HPT en un paciente de 15 años cuya lesión disminuyó en el mismo periodo de tiempo después del tratamiento quirúrgico. Aunque, Reséndiz menciona que el tratamiento de los tumores pardos debe de iniciar con el manejo para el control del HPT y cuando este se encuentre estabilizado se proceda a la paratiroidectomía. En suma, But Kennet y Pollock, señalaron que la intervención quirúrgica debe de realizarse después de la paratiroidectomía a causa de un adenoma, debido a la regresión espontánea de la lesión (TP) puede tomar hasta 5 años. Alemán señala que la intervención quirúrgica para la exéresis de la glándula enferma minimiza el riesgo de recidiva en pacientes con hiperparatiroidismo primario, pero no se logra el mismo efecto en pacientes con hiperparatiroidismo secundario. En contraste, Silverman et al, reportaron que la escisión del tumor pardo no es necesaria para la resolución del hiperparatiroidismo. Lo que coincide con lo reportado por varios autores, que tuvieron que resear algunos tumores pardos después de resolver el HPT (31,59). Asimismo, otros autores como Scott y cols, piensan que las lesiones óseas regresan espontáneamente tras la extirpación de la glándula paratiroidea enferma y progresión de recidiva del tumor después del manejo del HPT. Sánchez, afirma el

incremento del índice de recidiva del 20% al 30%, afectando mayormente a los hombres (5,27,31,36,57,59).

Por otra parte, Martínez-Gavidia y cols, recomiendan tratamiento inicial con corticoides sistémicos para reducir el tamaño, seguido de extirpación quirúrgica de la lesión residual (27) En cambio, Steinbach et al, mencionan que los tumores pardos podían tratarse con radioterapia local y curetaje (59). Otros autores como Daniel y cols, y Yamazaki y cols, mencionan que también se puede realizar curetaje y enucleación de la lesión bajo anestesia general. Debido a los casos existentes reportados donde se presenta recidiva de las lesiones a pesar de la exéresis de la glándula anormal y puede realizarse dicho protocolo (27,57).

A pesar de que en la actualidad hay técnicas analíticas disponibles, los pacientes con hiperparatiroidismo suelen estar diagnosticados en una fase temprana de la enfermedad antes de la aparición de manifestaciones ósea, se debe tener en cuenta la posibilidad de encontrarse con diagnósticos tardíos y afectaciones óseas de gran extensión, pueden no retrogradar e inclusive continuar creciendo. En razón a lo antes mencionado, los tumores pardos con gran destrucción de la cantidad de tejido dañado pueden ser tan grande que hay pocas posibilidades de remodelación al normalizar los niveles de calcio y HPT. En estas situaciones y en los casos donde las lesiones persisten más allá de seis meses, se interfiere la función del órgano afectado o hay secuelas en la estética del paciente; ya que crecen a pesar del control metabólico adecuado y el tratamiento quirúrgico sigue siendo necesario (27,36).

Un ejemplo de tratamiento por un tumor pardo que afecto gran parte de la mandíbula en un paciente del sexo femenino de 36 años en el departamento de cirugía maxilofacial de la Universidad Católica de Cuenca en Ecuador, en donde realizaron el procedimiento quirúrgico; se procedió a la enucleación y legrado, bajo anestesia general, presión a nivel de la región geniana para la descompresión y colocación de placa para osteosíntesis sin injerto porque se debe usar cuando se encuentren estables los niveles de PTH, Ca y F (figura 22) (57).



Figura 22. Ortopantomografía postquirúrgica, donde se observa la placa de osteosíntesis colocada a nivel del cuerpo mandibular derecho (57)

8 CASO CLÍNICO

El tumor pardo es una representación rara localizada de la osteítis fibrosa quística o enfermedad de Von Recklinghausen; se considera una lesión no neoplásica, que se puede observar en huesos largos y huesos que pertenezcan al esqueleto axial. Se pueden encontrar solitario o múltiples, como zonas radiolúcidas; como principal característica radiográfica.

Presenta una incidencia del 1.5% al 3%; a consecuencia de adenomas paratiroideos (80% a 85% de los casos) o hiperplasias paratiroideas (15% de los casos), en el hiperparatiroidismo primario (principalmente). El sexo femenino es mayormente afectado con una relación de 4:1 respecto a los hombres y se observa sobre todo entre la 3ª y 6ª década de la vida, con la media de edad de 40.2 vs 50 años.

El nombre de la lesión se debe al color del tejido del espécimen, el cual es marrón, debido a los depósitos de hemosiderina. Histopatológicamente es idéntico al granuloma central de células gigantes. Sus características son: proliferación de tejido de granulación vascular, abundantes osteoclastos multinucleados que son de tipo células gigantes.

El diagnóstico no es definido por el reporte histopatológico debido a la gran similitud histopatológica con otras lesiones y las características de una neoplasia maligna. Por ello, se debe de realizar un análisis en conjunto con historia clínica detallada del paciente, estudios de imagen, reporte histopatológico y exámenes de rutina que detecten niveles altos de hormona paratiroidea, hipercalcemia e hipofosfatemia.

La mayoría de los autores reportan que la corrección del hiperparatiroidismo es el tratamiento esencial para esta patología, así como la remoción quirúrgica del adenoma paratiroideo para reducir los niveles de parathormona a la normalidad; el pronóstico es favorable.

8.1 PRESENTACIÓN DEL CASO

Paciente femenino de 32 años de edad se presenta a consulta odontológica general refiriendo presentar movilidad en algunas piezas dentales. Al momento del interrogatorio comentó que el problema lo presenta 7 meses previos al momento de la consulta.

Los antecedentes heredofamiliares reportados por la paciente fueron: madre con diabetes e hipertensión, abuelo paterno con desorden en glándula tiroides sin especificar, hermana hipertensa y abuela materna con cáncer de mamá.

Como antecedentes personales patológicos mencionó que padeció parotiditis viral a los 3 años, rubeola a los 4 años y cuadros de crisis nerviosas en los últimos 2 años que fueron controladas por médico neurólogo.

Respecto a los antecedentes personales no patológicos aseguró que recibió los esquemas de vacunación, estar desempleada y relativos episodios de exposición al tabaco de forma pasiva.

Finalmente, en relación al padecimiento actual refirió presentar “una bolita en la encía del paladar” que le ocasionaba movilidad dental. Mencionó que notó también

el haber tenido pérdida de peso en los últimos tres meses. Al momento de la exploración bucal se observó un nódulo localizado entre la encía papilar vestibular de los órganos dentales 26 y 27, con una capa fibrinoide con zonas rojas y de un tamaño aproximado de 0.9 cm. (Figura 23) Al momento de la palpación no refirió sintomatología y los órganos dentales asociados presentaban movilidad grado II.

Con respecto a la zona de la mucosa palatina, se observó que el incremento de volumen lobulado de aproximadamente 1.7 cm de eje mayor extendiéndose hacia la mucosa de la tuberosidad del maxilar, superficie lobulada y mostrando una coloración llamativamente violácea (figura 24).

Otro hallazgo que se detectó al momento de la exploración de cavidad oral fue que los órganos dentales posteriores mandibulares también presentaron movilidad grado II evidente, lo que motivo solicitar una ortopantomografía.

8.2 IMÁGENES INTRAORALES



Figura 23. Fotografía intraoral vestibular. Se observa el incremento de volumen localizado entre los órganos dentales 26 y 27.



Figura 24. La tumoración se extendía hacia la mucosa palatina y presentaba mayores dimensiones y una coloración llamativamente violácea.

El diagnóstico clínico que se manejó con los hallazgos en cavidad oral y la reciente pérdida de peso fue de posible granuloma periférico de células gigantes o algún desorden linfoproliferativo.

8.3 IMÁGENES RADIOLÓGICAS

En la ortopantomografía se observaron múltiples zonas radiolúcidas osteolíticas localizadas en la zona posterior bilateral mandibular y maxilar, de límites y tamaño indefinidos (Figura 25).



Figura 25. Ortopantomografía en la que se observan múltiples lesiones osteolíticas bilaterales que estaban directamente relacionadas con los incrementos de volumen y la movilidad dental.

8.4 DIAGNÓSTICO CLÍNICO DIFERENCIAL

De acuerdo a las características clínicas e histopatológicas, es de suma importancia la diferenciación con otras lesiones. Debido a que existe la posibilidad de que esta lesión presente características que sugieran malignidad, además de ser histopatológicamente imposible de diferenciar del granuloma central de células gigantes. Por ello es necesario complementar la historia clínica, la examinación física, el estudio de imagen con un reporte de laboratorio, donde se reflejen los niveles de hormona paratiroidea, calcio y fósforo; para la comprobación de la hipótesis.

8.5 REPORTE DE ESTUDIOS DE LABORATORIO

Conforme a los datos arrojados por el estudio de laboratorio, se presentan únicamente los niveles de calcio y hormona paratiroidea (figura 26). Se puede interpretar que existe una hipercalcemia moderada (12.5-14.5 mg/dL), debido a que el calcio se encuentra elevado con un valor del 14.1 mg/dL (límite clínico 8.4 -10.2 mg/dL) y hormona paratiroidea igualmente elevada a 925.00 pg/mL (rango normal 15.00-65.00 pg/mL).

EXAMEN	RESULTADOS	UNIDADES	LÍMITE CLÍNICO
QUÍMICA CLÍNICA			
CALCIO EN SUERO	14.1 **	mg/dL	[8.4 - 10.2]
VALOR DE ALERTA			
NOTA: RESULTADO VERIFICADO POR DUPLICIDAD			
Método: Fotometría Cobas 8000 - Roche Tipo de muestra: suero			
INMUNOLOGÍA			
HORMONA PARATIROIDEA / PARATHORMONA	925.00 *	pg/mL	[15.00 - 65.00]
Método: Electroquimioluminiscencia Cobas 8000 - Roche Tipo de muestra: suero			

Figura 26. Reporte del estudio de laboratorio de la paciente, el cual presenta niveles altos de calcio y hormona paratiroidea.

8.6 REPORTE DE ESTUDIO HISTOPATOLÓGICO

La correlación clínica e imagenológica hacían pensar en una posible neoplasia maligna, concretamente mieloma múltiple. Por consiguiente, la conducta clínica subsecuente fue tomar una biopsia incisional de tipo transicional con fines de diagnóstico y de pronóstico. La zona ideal que se seleccionó fue del nódulo localizado en la zona del paladar ya que presentaba un tamaño conveniente para

obtener un espécimen lo suficientemente representativo para complementar la correlación clónica e imagenológica (Figura 27).

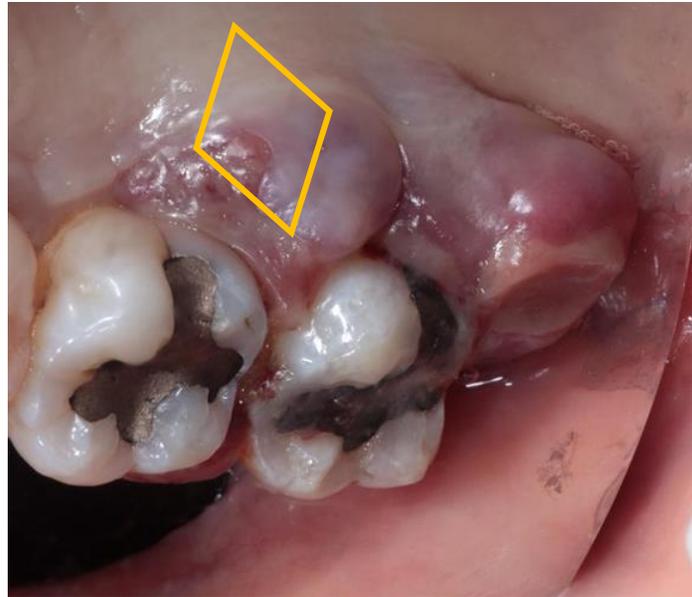


Figura 27. En la fotomicrografía se señala la zona donde se tomó la muestra para el correspondiente análisis histopatológica. El tipo de biopsia fue transicional.

8.6.1 HALLAZGOS MACROSCÓPICOS

El espécimen obtenido producto de la biopsia incisional fue enviado a análisis histopatológico este se caracterizó macroscópicamente era de forma ahusada el cual mide aproximadamente 0.8x0.5x0.3 cm, superficie lisa, consistencia blanda, color marrón oscuro (Figura 28). Posteriormente se incluyó en la cápsula correspondiente para ser procesado.



Figura 28. Fotografía macroscópica producto de la biopsia incisional.

8.6.2 HALLAZGOS MICROSCÓPICOS

Los cortes histológicos teñidos con hematoxilina y eosina (H/E) a 100x (Figura 29) mostraron la presencia de una proliferación de células gigantes multinucleadas tipo osteoclasto la cuales estaban inmersas en un estroma de células fusocelulares con áreas importante de hemorragia.

A 400x se apreció a detalle las características morfológicas de la población celular de las células gigantes que presentaban de 4 a 17 núcleos con citoplasma amplio y eosinófilo que recuerdan a los osteoclastos (Figura 30).

Por otro lado, el estroma donde se encontraban inmersos se caracterizó por presentar células ahusadas dispuestas al azar con un solo núcleo y nucléolo evidente con citoplasma eosinófilo. Adyacente se observó gran cantidad de vasos sanguíneos, así como hemorragia reciente y antigua caracterizada por un color llamativamente amarillento compatible con hemosiderina (Figura 30).

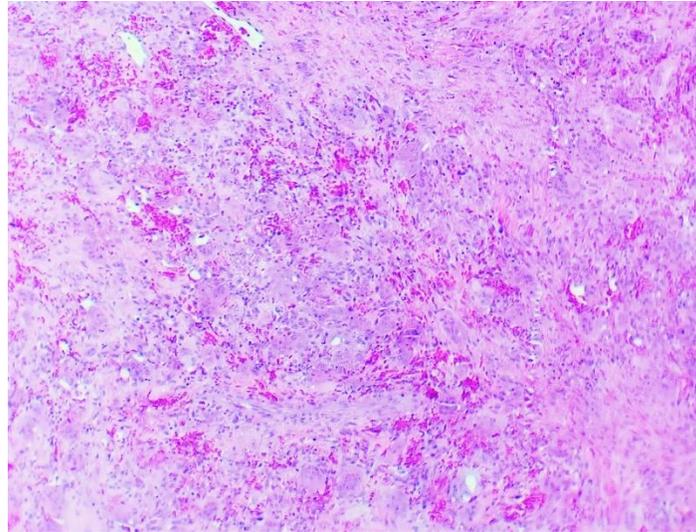


Figura 29. Fotomicrografía teñida con H/E a 100x. Se observa una proliferación de células gigantes multinucleadas tipo osteoclasto sobre un fondo mononuclear fusocelular.

Hacia la periferia se apreció tejido fibroconjuntivo denso propio de la zona con su respectivo recubrimiento de epitelio escamoso estratificado hiperparaqueratinizado con cambios reactivos asociados a traumatismo.

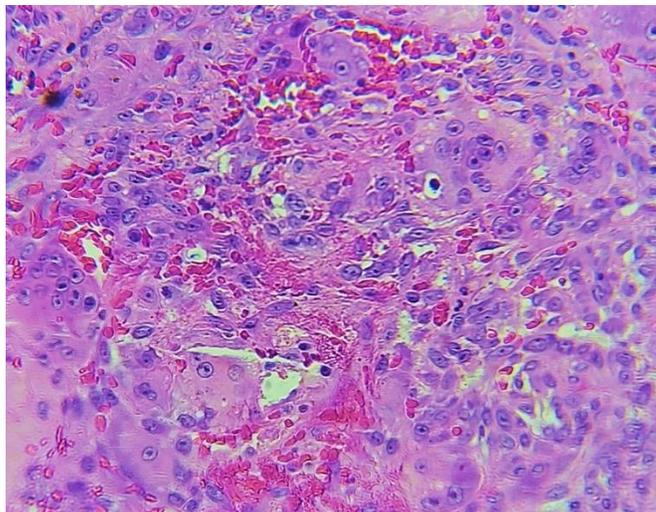


Figura 30. Fotomicrografía teñida con H/E a 400x. Se observan las características morfológicas particulares de las células gigantes multinucleadas junto con el estroma en el que estaban inmersas.

El diagnóstico histopatológico con correlación clínica e imagenológica que se emitió fue de una lesión de origen metabólica probablemente asociada a hiperparatiroidismo “tumor pardo”.

La paciente dejo de asistir a sus citas, lo que derivó en que su lesión aumentara de tamaño, seis meses después regreso a solicitar atención (figura 31, 32 y 33).



Figura 31. Fotografía intraoral 6 meses posteriores a la foto inicial. Se evidencia el aumento de tamaño de la lesión entre 1er y 2do molar superiores izquierdos.



Fotografía 32. Fotografía intraoral vista palatina 6 meses posteriores. Aún se observa el aumento de volumen localizado en mucosa del paladar duro y zona retromolar.



Fotografía 33. Foto intraoral seis meses posteriores al regreso de la paciente. Se evidencia el agravamiento de la lesión en el cuadrante inferior derecho, además de la extrusión del órgano dentario 48.

8.7 TRATAMIENTO

Gracias al análisis mediante los resultados de la historia clínica, examen físico, hallazgos radiológicos, estudios de laboratorio y reporte histopatológico, se concluye que la lesión se trata de un tumor pardo asociado a hiperparatiroidismo primario. Por lo que se remite a la paciente a su clínica en el área de endocrinología para comenzar a tratar su padecimiento. En donde realizaron una gammagrafía paratiroidea con tecnecio 99 para la localización de glándulas paratiroides anormales, el cual tuvo el hallazgo de un adenoma paratiroideo.

El tratamiento consistió en la exéresis del adenoma paratiroideo de la glándula afectada y terapia de reemplazo hormonal.

9. CONCLUSIONES

En la actualidad son de suma utilidad los exámenes serológicos de rutina, que permiten al profesional de la salud el reconocimiento de patologías en pacientes asintomáticos y así tener un tratamiento oportuno; para evitar que progresen a fases más avanzadas de la enfermedad, que sean mayormente agresivas y pongan en riesgo estructuras del organismo. En este caso la enfermedad de Von Recklinghausen, ocasionada por hiperparatiroidismo, genera lesiones osteolíticas, como el tumor pardo de manera localizada, en algunas situaciones se puede presentar el paciente en fases avanzadas de la enfermedad, donde se manifiesten expansión de corticales, fracturas patológicas, etc. Lo cual pone en un panorama más complicado el tratamiento para su atención. Sin duda, no es una patología que se presente con mucha frecuencia, pero no por esa razón se debe de olvidar.

A pesar de que las características clínicas sugieren y el reporte histopatológico define; en muchos casos se deben de correlacionar la historia clínica detallada del paciente, estudios de imagen, examinación física, estudios de laboratorio y reporte histopatológico para llegar al diagnóstico definitivo acertado. Debido a que esta patología puede sugerir un escenario más preocupante para el paciente como lo es una neoplasia maligna a ser un padecimiento con múltiples opciones de tratamiento sí se detecta a tiempo. Siempre se debe de tener en cuenta que las afectaciones a otros sistemas del organismo, en este caso el sistema endocrino, puede tener repercusiones en la cavidad oral.

Por último y no menos importante, señalar que histopatológicamente es indistinguible saber si se trata de un tumor pardo asociado a hiperparatiroidismo o un granuloma central de células gigantes, debido a la similitud histopatológica de ambas lesiones, siempre se debe descartar la existencia de afectación en glándulas paratiroides.

10. ANEXO DE IMÁGENES

Figura 1. Histología de la glándula paratiroides observada en tinción H&E (12).

Figura 2. Glándulas desde una vista posterior y su relación con estructuras anatómicas adyacentes (13).

Figura 3. Relación sigmoidea inversa entre niveles de Ca y máxima respuesta de PTH (12).

Figura 4. Radiografía periapical dejar ver la apariencia de “vidrio esmerilado” de las trabéculas y la pérdida de la lámina dura en paciente con hiperparatiroidismo secundario (2).

Figura 5. Algoritmo diagnóstico del hiperparatiroidismo. HHF: hipercalcemia hipocalciúrica familiar; HPTP: hiperparatiroidismo primario; PTH: hormona paratiroidea (32).

Figura 6. Espécimen como resultado de la extirpación de la lesión que coincide con adenoma paratiroideo (34).

Figura 7. Fotografía tomada en el transoperatorio, se muestra el adenoma paratiroideo previo a la exéresis de la lesión (43).

Figura 8. Resonancia magnética cervical: se observa lesión nodular de 2 cm de diámetro entre tronco braquiocefálico y carótida izquierdas compatible con adenoma paratiroideo superior izquierda (61).

Figura 9. Centellograma de paratiroides con TC99m-Pertecnecio-Tc99m-MIBI. Donde se muestra la imagen tardía y la imagen de sustracción digital, que muestran un adenoma paratiroideo por debajo del lóbulo izquierdo de la glándula tiroides (51).

Figura 10. Ecografía donde se observa al mismo nivel, una lesión del lado del lóbulo tiroideo izquierdo y un adenoma paratiroideo derecho (45).

Figura 11. A) y B) Se muestra la glándula anormal de forma ovalada redondeada, de color azul violáceo o intenso, que evidentemente en relación con el tejido tiroideo o conjuntivo circundante (52).

Figura 12. Tumor pardo en costilla. La masa se encuentra de un color rojiza marrón, bien delimitado y delineado en múltiples nódulos por numerosos septos. La cortical se encuentra adelgazada pero intacta (24).

Figura 13. Fotografía clínica donde se observa un aumento de volumen de forma globular que sobresale del paladar duro (tumor pardo) (56).

Figura 14. Radiografía con vista occipitomentoniana, muestra radiopacidad en el seno maxilar izquierdo y paladar.

Figura 15. Se muestra radiografía de cadera, donde se ven lesiones líticas de tamaño y forma variable. Las lesiones son bien definidas y carecen de márgenes escleróticos y matriz interna (24).

Figura 16. Se muestra reconstrucción de radiografía panorámica en donde se observa en cuerpo mandibular derecho zona radiolúcida, unilocular con presencia de cortical bien delimitada y basal mandibular adelgazada, con ausencia de lámina dura a nivel de las piezas dentarias (57).

Figura 17. TAC de macizo craneofacial con contraste endovenoso, se observa formación de densidad de partes blandas, heterogénea, que compromete el maxilar superior izquierdo y se extiende hasta la línea media, provocando osteólisis grave y compromiso de partes blandas (36).

Figura 18. Microfotografía con tinción H&E, x400, que muestra osteoclastos multinucleados como células gigantes (58)

Figura 19. C) x200, Se muestra estudio histopatológico con lesión extensa y destrucción ósea, con técnica de Hematoxilina y eosina donde se observa tumor óseo de células gigantes que incluye múltiples células estromales fusiformes, tejido conectivo fibroso y áreas de hemorragia características del tumor pardo. D) x400 (6).

Figura 20. Pieza anatomopatológica del tumor pardo que muestra una marcada demarcación de los márgenes entre el tejido de la lesión de color marrón-amarillento, visto en la parte inferior de la imagen y el hueso normal blanquecino arriba (60).

Figura 21. Presentación clínica de tumor pardo en el cuadrante inferior izquierdo en zona de molares. Se observa la lesión ulcerada, lo que sugiere por la zona, el haberse producido por traumatismo de masticación (16).

Figura 22. Ortopantomografía postquirúrgica, donde se observa la placa de osteosíntesis colocada a nivel del cuerpo mandibular derecho (57)

Figura 23. Fotografía intraoral vestibular. Se observa el incremento de volumen localizado entre los órganos dentales 26 y 27.

Figura 24. La tumoración se extendía hacia la mucosa palatina y presentaba mayores dimensiones y una coloración llamativamente violácea.

Figura 25. Ortopantomografía en la que se observan múltiples lesiones osteolíticas bilaterales que estaban directamente relacionadas con los incrementos de volumen y la movilidad dental.

Figura 26. Reporte del estudio de laboratorio de la paciente, el cual presenta niveles altos de calcio y hormona paratiroidea.

Figura 27. En la fotomicrografía se señala la zona donde se tomó la muestra para el correspondiente análisis histopatológica. El tipo de biopsia fue transicional.

Figura 28. Fotografía macroscópica producto de la biopsia incisional.

Figura 29. Fotomicrografía teñida con H/E a 100x. Se observa una proliferación de células gigantes multinucleadas tipo osteoclasto sobre un fondo mononuclear fusocelular.

Figura 30. Fotomicrografía teñida con H/E a 400x. Se observan las características morfológicas particulares de las células gigantes multinucleadas junto con el estroma en el que estaban inmersas.

Figura 31. Fotografía intraoral 6 meses posteriores a la foto inicial. Se evidencia el aumento de tamaño de la lesión entre 1er y 2do molar superiores izquierdos.

Fotografía 32. Fotografía intraoral vista palatina 6 meses posteriores. Aún se observa el aumento de volumen localizado en mucosa del paladar duro y zona retromolar.

Fotografía 33. Foto intraoral seis meses posteriores al regreso de la paciente. Se evidencia el agravamiento de la lesión en el cuadrante inferior derecho, además de la extrusión del órgano dentario 48.

11. ANEXO DE TLABLAS

Tabla 1. Tabla en donde se resumen las generalidades de la glándula tiroides (14) (17).

Tabla 2. En la tabla se describen las hormonas de las que depende el calcio para su metabolismo en el organismo (19).

Tabla 3. Valores de laboratorio normales de Calcio, fosfato, HPT, vitamina D y calcio en orina (49).

Tabla 4. Formas clínicas en las que se puede presentar el hiperparatiroidismo primario (34).

Tabla 5. Características radiográficas del hiperparatiroidismo en cuanto al sitio óseo donde se presente reabsorción (42).

radiográficas del hiperparatiroidismo (42).

Tabla 6. Comparación de manifestaciones clínicas y analíticas de la hipercalcemia y del hiperparatiroidismo primario (39,41).

Tabla 7. Diagnóstico diferencial de HP: hiperparatiroidismo primario y HHF: hipercalcemia hipocalciúrica familiar respecto a los valores de calcio en orina (39).

Tabla 8. Se describen los principales fármacos para el tratamiento del hiperparatiroidismo primario (47).

.

12. BIBLIOGRAFÍA

1. Secretaria de Salud. Diagnóstico y Tratamiento del Hiperparatiroidismo Primario en Mayores de 18 Años de Edad en el Primero, Segundo y Tercer nivel de Atención [Internet]. CENETEC. 2011 [cited 2021 Feb 28]. p. 7. Available from: http://www.cenetec.salud.gob.mx/descargas/gpc/CatalogoMaestro/457-11_Hiperparatiroidismo_primario/GER_HIPERPARATIROIDISMO.pdf
2. Neville et al. Oral and Maxillofacial Pathology. Vol. 53, Journal of Chemical Information and Modeling. 1981. 781–783 p.
3. Roca AJ. Historia de las glándulas paratiroides. Rev Colomb Endocrinol Diabetes y Metab [Internet]. 2016;3(3):11–23. Available from: <http://revistaendocrino.org/index.php/rcedm/article/view/37>
4. Orantes A, Gramajo M. Brown Tumor. 2020;159(1):44–6.
5. Antin F, Bakhos D, Jegoux F, Merkouza M, Laccourreye L. Maxillofacial brown tumours: Series of 5 cases. Eur Ann Otorhinolaryngol Head Neck Dis [Internet]. 2018;135(4):227–30. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.anorl.2018.03.005>
6. Noriega-Jalil AB, Valverde-García YA, García-Barajas J, Hernández HG, González-Torres JA, Ramos-Armengol DC, et al. Mandibular Brown Tumor as Atypical Presentation of Primary Hyperparathyroidism: two Case Reports And Literature Review. AACE Clin Case Reports. 2018;4(3):203–8.
7. Guyton, Hall JE. Estructura química y síntesis de las hormonas. In: Fisiología Médica. 2016. p. 2239.
8. Tortora G, Derrickson B. El Sistema Endocrino. In: Principios de Anatomía y Fisiología. 2006. p. 713–33.
9. Constanzo L. Fisiología endocrina. In: Fisiología. 2014. p. 397, 437–46.

10. Tresguerres J. Introducció al sistema endocrino: concepto de hormona. In: Fisiología Humana. 2013. p. 824.
11. Pocock G, Richards C. Regulació hormonal del organisme. In: Fisiología Humana. 2005. p. 222.
12. M. F. Hernández Stegmann, M. Rendón Villa MMM. Fisiologia sobre la glandula tiroides y paratiroides. Seorl-Pcf [Internet]. 2019;140:1. Available from: <http://seorl.net/PDF/cabeza cuello y plastica/140 - FISIOLÓGÍA DE LAS GLÁNDULAS TIROIDES Y PARATIROIDES.pdf>
13. Barret K, Barman S, Boitano S, Brooks H. Control hormonal del metabolismo de calcio y fosfatos y fisiología de los huesos. In: GANONG, FISIOLÓGÍA MÉDICA. 23a ed. 2010. p. 363–74.
14. Latarjet M, Ruiz A. Glándulas Paratiroides. In: Anatomía Humana. 2011. p. 647–9.
15. Fandillo J. Hiperparatiroidismo primario. Revista de la Facultad de Medicina [Internet]. 1958 [cited 2021 Mar 20];67–70. Available from: <https://repositorio.unal.edu.co/bitstream/handle/unal/38848/26909-94275-1-PB.pdf?sequence=1>
16. Farag AM. Head and Neck Manifestations of Endocrine Disorders. Atlas Oral Maxillofac Surg Clin North Am. 2017;25(2):197–207.
17. Rouvière H, Delmas A. Glándula paratiroides. In: Anatomía Humana: descriptiva, topogràfica y funcional. 1981. p. 544–5.
18. ABC del laboratorio. Paratohormona [Internet]. Vol. 23, Medicina & Laboratorio. 2017. p. 95–8. Available from: <https://docs.bvsalud.org/biblioref/2018/05/883551/abc-paratohormona.pdf>
19. Pasley J. Fisiología Endocrina. In: Fisiología. 2007. p. 175.
20. Huffmyer JL, Nemergut EC. Endocrine Physiology. Pharmacol Physiol Anesth Found Clin Appl. 2013;523–35.

21. Michael J, Sircar S. HORMONAS REGULADORAS DE CALCIO. In: Moderno M, editor. Fisiología Humana. Colombia; 2012. p. 497–510.
22. Santiago L. Physiology of de Parathyroid Glands . Disfunction and Functional Parameters of Paratyroid Laboratory. 2020;341–5.
23. D'Aleman C. Universidad Complutense de Madrid Un. La teisis doctoral en teorico y empirico. 2016. 1–55 p.
24. Conocido S autor. Brown Tumor. SpringerReference. 2011;270.
25. Marx R, Stern D. Roll of the osteoclast in normal role turnover and renewal. In: Oral and maxillo-facialpathology: a rationale for diagnosis and treatment. !era. Quintessence; 2003. p. 36–8.
26. DeChile.net. No Title.
27. Álvarez SG, Fernandez CIS, Vecino FJA. Tumor pardo maxilar : Elemento diagnóstico de hiperparatiroidismo primario Maxillary brown tumor: A diagnostic tool for primary hyperparathyroidism. 2005;4:225–30.
28. Marimon M. Hiperparatiroidismo. In: Médicas C, editor. Medicina Bucal. La Habana; 2009. p. 178–80.
29. Díaz-guerra GM. Concepto, etiología y epidemiología del hiperparatiroidismo primario. 2009;56(Supl 1):2–7.
30. Peña Torres LM, Soriano Padilla F, Díaz de León L, Robles Páramo A. Tumor pardo del hiperparatiroidismo en maxilar y mandíbula. Reporte de un caso. Rev la Asoc Dent Mex. 2002;59(2):63–6.
31. Daniels JSM. Primary hyperparathyroidism presenting as a palatal brown tumor. Oral Surgery, Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endodontology. 2004;98(4):409–13.
32. Gilsanz C. CLÍNICA Y DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL DE LOS HIPERPARATIROIDISMOS. REEMO. 2009;4:70–6.
33. Levison D, Reid R, Burt A, Harrison D, Fleming S. Hiperparatiroidismo. In:

PATOLOGÍA DE MUIR. 1981. p. 348–52.

34. Suárez C. Hiperparatiroidismo primario. In: Panamericana, editor. Tratado de Otorrinolaringología y Cirugía de Cabeza y Cuello [Internet]. 2°. España; 2008. p. 3834–40. Available from: https://books.google.com.mx/books?id=7VL4NF_jMGoC&pg=PA3843&lpg=PA3843&dq=contador+geiger+en+adenoma+paratiroideo&source=bl&ots=7dLaJYQ-_j&sig=ACfU3U1aH-7gyxGVi79mSQrhGAK18autaw&hl=es-419&sa=X&ved=2ahUKEwj0-drTourvAhVMeawKHbecDJcQ6AEwEHoECBYQAw#v=onepage&
35. Merz MN, Massich DD, Marsh W, Schuller DE. Hyperparathyroidism presenting as brown tumor of the maxilla. *Am J Otolaryngol - Head Neck Med Surg.* 2002;23(3):173–6.
36. Chavin HC, Pisarevsky ANAA, Chavin C. Caso clínico. *Medicina.* 2008;68:219–21.
37. Kumar V, Abbas A, Aster J. Sistema endocrino. In: Elsevier, editor. Robbins PATOLOGÍA HUMANA. Novena. España; 2013. p. 737–40.
38. Eaton D, Pooler J. Regulación del calcio y fosfato. In: Mc Graw Hill, editor. Fisiología renal. Sexta edic. 1981. p. 189–95.
39. Martínez I. Hiperparatiroidismo: ¿primario o secundario? *Reumatología clínica* [Internet]. 2012;8:287–91. Available from: <https://www.reumatologiaclinica.org/es-hiperparatiroidismo-primario-o-secundario-articulo-S1699258X11001793>
40. Marx R, Stern D. Fibro-Osseous Diseases and Systemic Diseases Affecting Bone. In: Oral and maxillofacial pathology: a rationale for diagnosis and treatment. 1st. Miami, Florida; 2003. p. 691–6.
41. Delgado M, Vega M, De la Hoz S, García M, Blanco I. Diagnóstico Del Hiperparatiroidismo Primario. *Rev Esp Reum Enferm Osteoartic* [Internet]. 1963;10:283–97. Available from: <http://scielo.isciii.es/pdf/orl/v11n3/2444->

7986-ori-11-03-347.pdf

42. Bell D, Gaillard F, Et al. Hiperparatiroidismo [Internet]. Radiopaedia. [cited 2021 Mar 1]. Available from: <https://radiopaedia.org/articles/hyperparathyroidism>
43. Olivera F, Puerto L, Torres A. Adenoma paratiroideo. Medisur [Internet]. 2016;14:567–72. Available from: <https://www.medigraphic.com/pdfs/medisur/msu-2016/msu165m.pdf>
44. Instituto Mexicano del Seguro Social. Diagnóstico y Tratamiento del Hiperparatiroidismo Primario en Mayores de 18 Años de Edad en el Primero, Segundo y Tercer Nivel de Atención [Internet]. [cited 2021 Mar 1]. p. 3–5. Available from: <http://www.imss.gob.mx/sites/all/statics/guiasclinicas/457GRR.pdf>
45. Morales M, Mora N, Montes J. Hiperparatiroidismo primario. Rev Fac Med Univ Nac Colomb [Internet]. 1958;26(1–3):67–70. Available from: <https://www.medigraphic.com/pdfs/anaotomex/aom-2003/aom032g.pdf>
46. Kuok Y-J, Weerakkody Y, Et al. Parathyroid adenoma [Internet]. Radiopaedia. [cited 2021 Mar 2]. Available from: <https://radiopaedia.org/articles/parathyroid-adenoma>
47. SÁNCHEZ-MARCOS AI, CORRALES-HERNÁNDEZ JJ, HERRERO-RUIZ A, IGLESIAS-LOPEZ RA, MORIES-ALVAREZ MT. Tratamiento médico del hiperparatiroidismo primario. Rev ORL [Internet]. 2019 Aug 24;11(3):7. Available from: <https://revistas.usal.es/index.php/2444-7986/article/view/21312>
48. Payá C, Martínez R, Sospedra J, Al E. Adenoma paratiroideo de localización tiroidea en paciente bajo tratamiento prolongado con litio. Elsevier [Internet]. 2016 Apr;94:247–9. Available from: <https://www.elsevier.es/es-revista-cirugia-espanola-36-articulo-adenoma-paratiroideo-localizacion-tiroidea-paciente-S0009739X15000366>

49. Wang J, Murugan P, Amin K, Seaquist E, Chow L. BROWN TUMORS AND THE ATYPICAL PARATHYROID ADENOMA. Vol. 3. 2017. p. e233–8.
50. Gálvez R. Perfil citogenético de la enfermedad paratiroidea [Internet]. Universidad Complutense de Madrid; Available from: <https://eprints.ucm.es/id/eprint/2878/1/T20669.pdf>
51. Markarian M, Yelin E, Aparicio R, Marino J. UTILIDAD DEL CENTELLOGRAMA TC99M-SESTAMIBI EN LA DETECCIÓN DE ADENOMAS E HIPERPLASIAS DE GLÁNDULAS PARATIROIDES. Rev Argentina Radiol [Internet]. 2005;69:77–81. Available from: <https://www.redalyc.org/articulo.oa?id=382538435003>
52. Pedraza A, Diez M, Rodríguez Á, Medina C, Vera C, Mendoza F, et al. Detección intraoperatorio de adenomas paratiroideos mediante infusión intravenosa de azul de metileno. Cirujano general [Internet]. 2018 Mar 6;87–93. Available from: http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1405-00992018000200087&lang=pt#:~:text=La infusión de azul de metileno es una técnica útil,segura y fácil de aplicar.
53. Adler J, Sippel R, Che H. New trends in parathyroid surgery. Curr Probl Surg. 2010;47:958–1017.
54. Mafee M, Yang G, Tseng A, Keiles L, Andrus K. Fibro-osseous and giant cell lesions, including brown tumor of the mandible, maxilla, and other craniofacial bones. Neuroimaging Clin N Am. 2003;13:525–40.
55. Alwani M, Monaco G, Harmon S, Nwosu O, Al E. A Systematic Review of Sellar and Parasellar Brown Tumors: An Analysis of Clinical, Diagnostic, and Management Profiles. Elsevier. 132:e423–9.
56. Pal R, Bhadada SK, Pathak J, Sharma LR, Bhansali A. Brown tumor of the palate. Endocr Pract. 2018;24(6):605.
57. Cazar-almache ME, Palacios-vivar DE, Cañar-rivera G, Abril-cordero M,

- Espinoza-soto PE. Tumor pardo maxilar: reporte de caso. 2019;86(3):150–4.
- 58.** Verma P, Gupta K, Verma D, Patwardhan. Craniofacial brown tumor as a result of secondary hyperparathyroidism in chronic renal disease patient: A rare entity. *J Oral Maxillofac Pathol* [Internet]. 18(2):267–70. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4196298/>
- 59.** Yamazaki H, Ota Y, Aoki T, Karakida K. Brown Tumor of the Maxilla and Mandible: Progressive Mandibular Brown Tumor After Removal of Parathyroid Adenoma. *Oral Maxillofac Surg.* 2003;61:719–22.
- 60.** Klein MJ, Khurana JS. Pseudotumors of bone and bone lesions mimicking tumours. *Diagnostic Histopathol* [Internet]. 2016;22(10):397–412. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.mpdhp.2016.09.002>
- 61.** Sanromán JF, María I, Badiola A, López AC. Tumor pardo en la sínfisis mandibular como primera manifestación clínica de hiperparatiroidismo: diagnóstico y tratamiento Brown tumor of the mandible as first manifestation of primary hyperparathyroidism : diagnosis and treatment. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal.* 2004;10(3):169–72.