

Tumores pardos en una paciente con hiperparatiroidismo terciario y enfermedad renal crónica en diálisis peritoneal: Valoración clínica a propósito de un caso

Brown tumors in a patient with tertiary hyperparathyroidism and chronic kidney disease on peritoneal dialysis: Clinical assessment on a case report.

Jorge Medina-Castillo,¹ Nayeli Nicté López-Villa,¹ Joaquín Adolfo Jacobo-Torralba,¹ María del Mar Rentería-Manzanilla²

Resumen

ANTECEDENTES: Los tumores pardos son lesiones osteolíticas que se manifiestan en el 0.1% de todos los casos de hiperparatiroidismo. En el hiperparatiroidismo terciario, la glándula paratiroides no responde a las señales de retroalimentación negativa, como el calcio sérico alto.

CASO CLÍNICO: Paciente femenina de 29 años de edad con antecedente de enfermedad renal crónica, diagnosticada en 2013, en tratamiento sustitutivo desde 2018. En 2019 fue referida al servicio de Endocrinología por hipercalcemia moderada. Durante su protocolo de estudio se detectaron dos tumoraciones compatibles con tumores pardos, se sospechó hiperparatiroidismo terciario, concentraciones de paratohormona de 2175 pg/mL, así como ultrasonido de foco paratiroideo que reportó adenoma paratiroideo derecho. Se realizó resección de adenoma, con reducción de las concentraciones de paratohormona, calcio sérico y disminución notoria de tumores pardos.

CONCLUSIONES: Los tumores pardos son una de las complicaciones que ocurren en pacientes con enfermedad mineral ósea, la cual conlleva alto riesgo cardiovascular en el enfermo renal, por lo que debemos vigilar de forma estrecha las concentraciones de paratohormona, calcio y fósforo en esta población.

PALABRAS CLAVE: Tumores pardos; hiperparatiroidismo; enfermedad renal crónica.

Abstract

BACKGROUND: Brown tumors are osteolytic lesions occurring in 0.1% of all cases of hyperparathyroidism. In tertiary hyperparathyroidism, the parathyroid gland is not responding to the negative feedback signals, such as high serum calcium.

CLINICAL CASE: A 29-year-old woman with a history of chronic kidney disease, diagnosed in 2013, in replacement therapy since 2018. In 2019 patient was referred to the endocrinology department for moderate hypercalcemia. During the study protocol, two tumors compatible with brown tumors were detected, tertiary hyperparathyroidism was suspected, parathormone levels in 2175 pg/mL, as well as parathyroid focus ultrasound reporting right parathyroid adenoma. Adenoma resection was performed, with a reduction in parathormone, serum calcium and a marked decrease in brown tumors.

¹ Departamento de Medicina Interna.

² Departamento de Patología. UMAE núm. 25, IMSS, Monterrey, Nuevo León, México.

Recibido: 22 de diciembre 2019

Aceptado: 5 de mayo 2020

Correspondencia

Jorge Medina Castillo
jorsh_medina@hotmail.com

Este artículo debe citarse como:

Medina-Castillo J, López-Villa NN, Jacobo-Torralba JA, Rentería-Manzanilla MM. Tumores pardos en una paciente con hiperparatiroidismo terciario y enfermedad renal crónica en diálisis peritoneal: Valoración clínica a propósito de un caso. Med Int Méx. 2021; 37 (6): 1087-1093.

CONCLUSIONS: Brown tumors are one of the complications that occur in patients with bone mineral disease, which conditions high cardiovascular risk in the renal patient, so, we must monitor closely levels of parathormone, calcium and phosphorus in this population.

KEYWORDS: Brown tumors; Hyperparathyroidism; Chronic kidney disease.

ANTECEDENTES

Los tumores pardos son lesiones óseas focales a consecuencia de la remodelación ósea por hiperparatiroidismo. En términos clínicos, los tumores pardos se manifiestan como inflamación ósea palpable de crecimiento lento y pueden causar dolor óseo. Se localizan preferentemente en la mandíbula, las costillas, la clavícula y la pelvis.¹ Los tumores pardos son consecuencia de la actividad osteoclástica con un reemplazo subsecuente de hueso con tejido laxo, intensamente vascularizado productor de abundante sustancia intercelular, colágeno, fibroblastos y células gigantes diseminadas.² La enfermedad renal crónica a menudo se complica por la aparición de hiperparatiroidismo secundario y eventualmente terciario, caracterizado por aumento de las concentraciones de parathormona, calcio y fosfato.³ A continuación se expone el caso de una mujer con tumores pardos e hiperparatiroidismo terciario.

CASO CLÍNICO

Paciente femenina de 29 años con los siguientes antecedentes: tumor de Wilms diagnosticado en 1991, tratado mediante nefrectomía izquierda en 1992; enfermedad renal crónica KDIGO 3b establecida en 2013, en tratamiento de reemplazo renal con diálisis peritoneal automatizada desde

2018, furosemida 40 mg al día y eritropoyetina 4000 UI tres veces por semana; hemorragia uterina anormal diagnosticada en 2018, no tratada; hiperparatiroidismo terciario diagnosticado en 2019, hiperplasia paratiroidea diagnosticada en 2019, tratada mediante resección quirúrgica, actualmente con carbonato de calcio/vitamina D3 600/400 UI dos veces al día.

Su padecimiento comenzó en 2013 con debilidad, fatiga y somnolencia. Fue valorada en su hospital correspondiente; en ese momento un médico nefrólogo le diagnosticó nefropatía crónica etapa 3b; sin embargo, a causa de su mal apego al tratamiento y seguimiento médico, en 2016 volvió a valoración por parte del servicio de Nefrología que la catalogó en ese momento con enfermedad renal crónica etapa 4 aún sin requerimiento de tratamiento sustitutivo; fue tratada con eritropoyetina a dosis de 4000 UI tres veces por semana.

Fue referida en 2017 a protocolo de trasplante renal aún sin iniciar tratamiento de reemplazo renal manteniendo TFG por CKD EPI de 14 mL/min/1.73m² con uresis residual de 2000 mL al día, asintomática en ese momento.

En los primeros meses de 2018 la paciente inició tratamiento sustitutivo con diálisis peritoneal automatizada, furosemida 40 mg al día y

eritropoyetina 4000 UI tres veces a la semana. Durante consulta de nefrología de seguimiento se documentó hipercalcemia leve e hiperfosfatemia, 11.7 mg/dL y 7.2 mg/dL, respectivamente, tumoraciones en interfalángica distal del dedo índice izquierdo y la rodilla izquierda que no afectaban arcos de movimiento, en junio 2018 se documentaron nuevas tumoraciones en el tercio distal de la clavícula izquierda y derecha que, junto con las lesiones descritas previamente, aumentaron de tamaño en forma progresiva afectando arcos de movilidad, por lo que requirió silla de ruedas para su movilización; de primera instancia se sospechó enfermedad hematológica por lo que se solicitó valoración por el servicio de Hematología.

Durante su abordaje por Hematología de octubre a noviembre de 2018 se descartó mieloma múltiple, se solicitó electroforesis en suero con resultado negativo, cadenas ligeras kappa y lambda en orina que resultaron negativas, así como aspirado de médula ósea con folio 925 en el que no se observaron células plasmáticas; sin embargo, continuaba con hipercalcemia 12.3 mg/dL e hiperfosfatemia 7.5 mg/dL, por lo que se decidió su envío al servicio de Endocrinología.

La paciente fue valorada por el servicio de Endocrinología en 2019 con sospecha de hiperparatiroidismo terciario, se solicitó determinación de la concentración de paratohormona con resultado de 2347.6 pg/mL, calcio sérico de 15.5 mg/dL, fósforo sérico de 7.5 mg/dL; el ultrasonido de cuello reportó imagen redondeada de márgenes definidos sugerente de adenoma de paratiroides, el gammagrama sestamibi de paratiroides reportó en fase paratiroidea una captación significativa del radiotrazador (**Figura 1**); en la exploración física y bajo el contexto clínico de la paciente se observaron tumores pardos en la región distal supraclavicular bilateral y en la horquilla esternal, así como en la muñeca y el

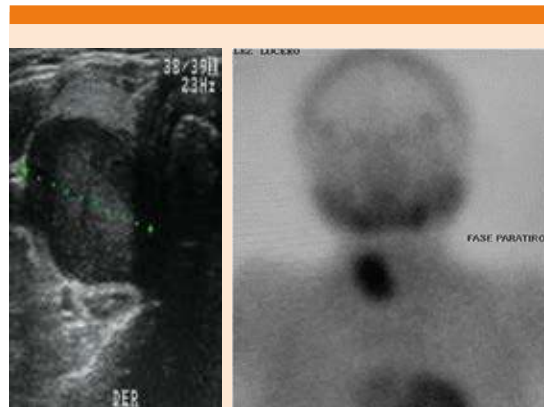


Figura 1. Ultrasonido y gammagrama sestamibi que muestra aumento de la glándula paratiroide derecha.

codo izquierdo; dichas lesiones eran de consistencia blanda, no dolorosas a la palpación y móviles, se solicitó valoración por el servicio de Cirugía general.

La paciente fue valorada por el servicio de Cirugía general con diagnóstico de adenoma paratiroideo. Se programó para exploración cervical que se llevó a cabo en febrero de 2019; se localizó un tumor sugerente de glándula paratiroidea superior derecha; el reporte de patología fue de glándula paratiroides hipercelular que correspondió a hiperplasia paratiroidea. **Figura 2**

Posterior a su egreso continuó seguimiento por Nefrología con calcio sérico de 6.5 mg/dL, fósforo de 6.2 mg/dL, concentraciones de paratohormona de 161 pg/mL, disminución de tumores pardos evidenciada por imagen radiológica solicitada por el servicio de Nefrología; sin embargo, a pesar de la disminución en el calcio sérico y de las concentraciones de paratohormona la paciente perdió seguimiento por parte del servicio de Endocrinología, esto con fines de vigilancia en el posquirúrgico por riesgo de hipocalcemia sintomática.

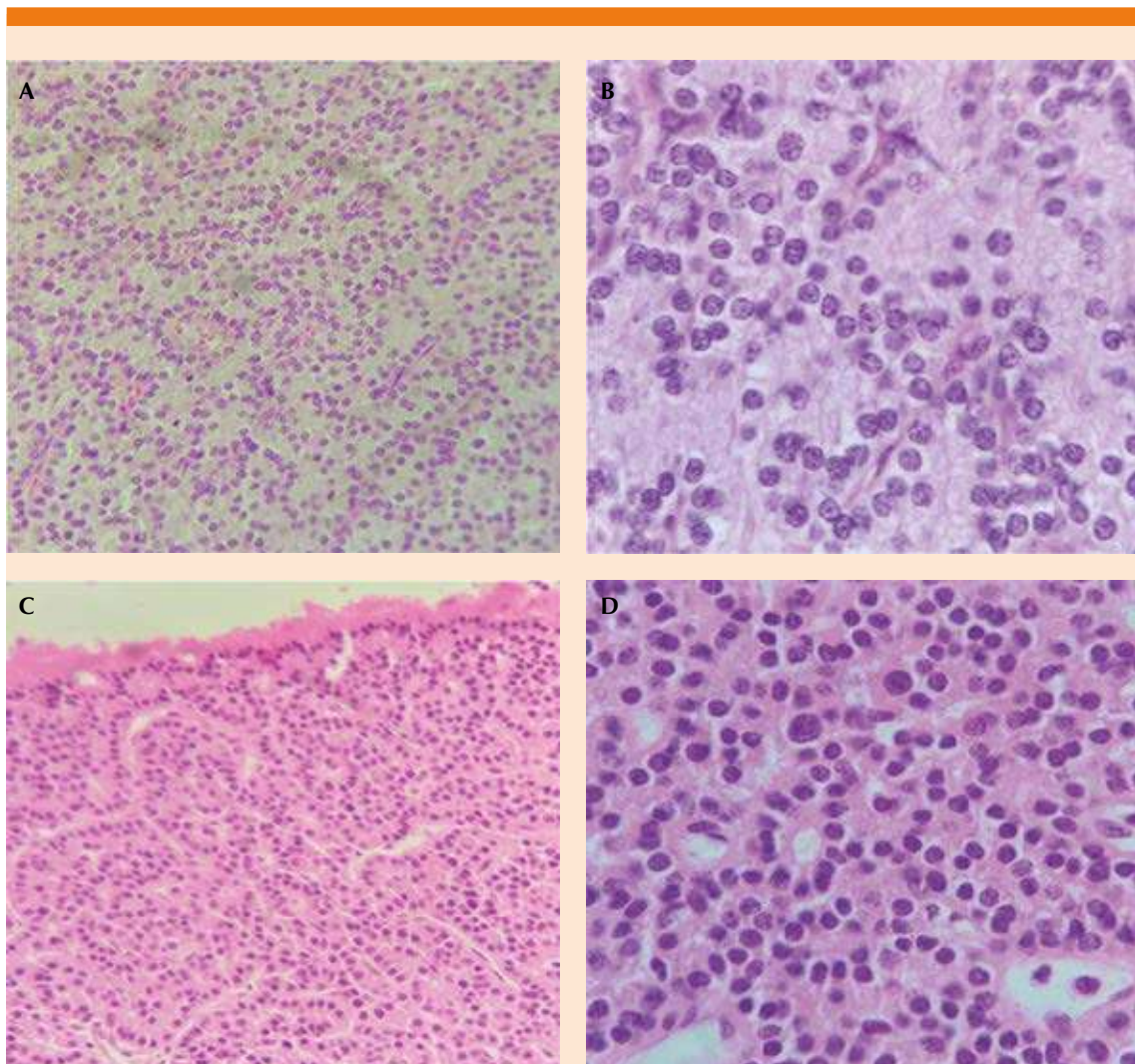


Figura 2. Hallazgo microscópico de las glándulas paratiroides derechas. **A.** Glándula paratiroides superior derecha con hiperplasia de células oxífilas (H&E 10X). **B.** Glándula paratiroides superior derecha (H&E 4X). **C.** Glándula paratiroides inferior derecha con hiperplasia de células principales (H&E 40X). **D.** Glándula paratiroides inferior derecha (H&E 100X).

DISCUSIÓN

La enfermedad renal crónica en etapa terminal es la causa más común de hiperparatiroidismo secundario. Más del 80% de los pacientes con tasa de filtrado glomerular menor de 20 mL/min/1.73m² tienen concentraciones de parato-

hormona (PTH) por encima del límite superior de la normalidad.³

La secreción de PTH está regulada por el calcio ionizado extracelular a través del receptor sensor de calcio localizado en células paratiroides, de igual forma, también está influida su secreción

por la 1,25-dihidroxivitamina D [1,25(OH)₂D] producida por las células tubulares proximales bajo la influencia de la enzima 1-alfa hidroxilasa. El 1,25(OH)₂D se une a su receptor en el tejido paratiroideo e inhibe la síntesis de PTH. El fosfato inorgánico (Pi) también puede actuar como regulador importante de la PTH, aunque el mecanismo a través del cual lo hace aún queda por dilucidar. Además, el factor de crecimiento de fibroblastos 23 (FGF-23) ha demostrado que disminuye la síntesis y secreción de PTH al actuar sobre las glándulas paratiroides a través de su receptor Klotho FGF.⁴

La formación de sales de fosfato de calcio con reducción de calcio ionizado, el efecto inhibitor del fosfato inorgánico sobre la enzima 1-alfa hidroxilasa que está implicada en la conversión de 25-hidroxi D a 1,25(OH)₂ D en la célula tubular renal y la disminución de la masa renal en la enfermedad renal crónica, todo lo anterior produce hipocalcemia y se inicia la cascada de eventos que conduce a la desregulación de la hormona PTH en el hiperparatiroidismo secundario.⁴

La hiperfosfatemia y la hipocalcemia contribuyen a aumentar la síntesis de PTH. Inicialmente la hiperplasia de las células paratiroides y finalmente la hiperplasia nodular, esto provoca hipercalcemia severa e hiperfosfatemia, lo que se conoce como hiperparatiroidismo terciario, precedido por un periodo prolongado de hiperparatiroidismo secundario. Los diagnósticos de hiperparatiroidismo secundario y terciario son puramente bioquímicos.^{3,4} **Cuadro 1**

El tamaño de las glándulas paratiroides aumenta progresivamente a medida que el hiperparatiroidismo secundario empeora. Se desconoce la causa celular del hiperparatiroidismo terciario, pero se postula que se debe a la expansión monoclonal de las células paratiroides en donde el receptor de calcio se encuentra alterado, de modo que la secreción semiautónoma de PTH se produce a pesar de las altas concentraciones de calcio en suero.⁴

Los tumores pardos se manifiestan solo en el 0.1% de todos los casos de hiperparatiroidismo, estas lesiones líticas deben considerarse en el diagnóstico diferencial de otras lesiones óseas. Son el punto final de la actividad de la remodelación ósea estimulada por PTH y afectan las costillas, las clavículas, la pelvis, el fémur y los huesos craneofaciales.⁵

El aumento del nivel de PTH puede causar un desequilibrio de las actividades osteoblástica y osteoclástica. Este desequilibrio se caracteriza por la reabsorción del hueso, dejando espacios vasculares sinusoidales y tejido conectivo fibroso. Una de las lesiones esqueléticas observadas en el hiperparatiroidismo son los tumores pardos también denominados enfermedad de Von Recklinghausen u osteítis quística fibrosa. Radiográficamente, aparece como una lesión unilocular o multilocular con una periferia irregular, en el caso de nuestro paciente se observan los tumores pardos supraclaviculares mediante radiografía anteroposterior de tórax.⁶

Figura 3

Cuadro 1. Diferenciación bioquímica entre hiperparatiroidismo primario, secundario y terciario

Parámetro bioquímico	Hiperparatiroidismo primario	Hiperparatiroidismo secundario	Hiperparatiroidismo terciario
Calcio	↑	↓	↑
Fósforo	↓	↑	↑
PTH	↑	↑	↑



Figura 3. Radiografía anteroposterior que evidencia tumoraciones supraclaviculares (flechas) correspondientes a tumores pardos u osteítis fibrosa.

En la paciente del caso comunicado, que padecía enfermedad renal crónica de larga evolución, quien a su valoración por Endocrinología ya tenía los tumores pardos de un año de evolución, así como la tríada clásica de hiperparatiroidismo, hipercalcemia e hiperfosfatemia, por lo que se catalogó como hiperparatiroidismo terciario más hiperplasia paratiroidea y tumores pardos, posteriormente fue sometida a paratiroidectomía con mejoría de las concentraciones de PTH, calcio y disminución de masa tumoral supraclavicular corroborada por imagen cuatro meses posteriores a la intervención quirúrgica.

Se recomienda la paratiroidectomía en pacientes con enfermedad renal crónica y concentraciones superiores a 800 pg/mL. Las guías de KDIGO sugieren que los pacientes en etapas 3 a 5 de la enfermedad renal crónica con hiperparatiroidismo severo que no respondan a terapia farmacológica deben someterse a paratiroidectomía.⁷

La complicación más frecuente en pacientes en quienes se realiza paratiroidectomía es la hipocalcemia, usualmente sintomática. La hipocalcemia aguda puede manifestarse con parestesia, calambres, náusea y ocasionalmente

convulsiones. La hipocalcemia crónica se asocia con cataratas, anormalidades dentales y enfermedades psiquiátricas. Se recomienda calcio oral y calcitriol para el manejo de la hipocalcemia posoperatoria, el calcio intravenoso se reservará en casos de hipocalcemia severa.^{8,9,10}

CONCLUSIONES

Los tumores pardos deben diferenciarse de otras enfermedades líticas por un contexto clínico de hiperparatiroidismo, mientras que el hiperparatiroidismo terciario puede afectar a pacientes con enfermedad renal crónica en tratamiento sustitutivo que no respondieron de manera eficaz al tratamiento médico de la enfermedad mineral ósea ocasionando estimulación prolongada de las células paratiroideas y, con frecuencia, hiperplasia de éstas.

La enfermedad renal crónica es un problema de salud pública, conlleva una alta tasa de morbilidad y mortalidad en nuestro país, por lo que es necesaria la estrecha vigilancia de los pacientes con este padecimiento. La enfermedad mineral ósea en el enfermo renal implica alto riesgo cardiovascular, riesgo de fracturas, calcificaciones extraesqueléticas y alteraciones bioquímicas, por lo que en la consulta del especialista deben evaluarse de forma periódica las concentraciones de fosfato, calcio y paratohormona, ya que es una práctica poco frecuente en la consulta.

REFERENCIAS

1. Xie C, Tsakok M, Taylor N, Partington K. Imaging of brown tumours: a pictorial review. *Insights into imaging* 2019; 10 (1): 75. doi: 10.1186/s13244-019-0757-z.
2. Marini M, Vidiri A, Guerrisi R, Campodonico F, Ponzio R. Progress of brown tumors in patients with chronic renal insufficiency undergoing dialysis. *Eur J Radiol* 1992; 14 (1): 67-71. doi: 10.1016/0720-048x(92)90066-i.
3. van der Plas WY, Noltes ME, van Ginhoven TM, Kruijff S. Secondary and tertiary hyperparathyroidism: A narrative review. *Scand J Surg* 2020; 109 (4): 271-278. doi: 10.1177/1457496919866015.

4. Chandran M, Wong J. Secondary and tertiary hyperparathyroidism in chronic kidney disease: An endocrine and renal perspective. *Indian J Endocrinol Metab* 2019; 23 (4): 391-399. doi: 10.4103/ijem.IJEM_292_19.
5. Guérault AM, Cameron M. Rare brown tumour of the mandible secondary to tertiary hyperparathyroidism in a renal transplant recipient. *BMJ Case Reports* 2019; 12 (9): e231231.
6. Yucesoy T, Kilic E, Dogruel F, Bayram F, Alkan A, Akcan AC, Ozturk F. Spontaneous and excellent healing of bilateral brown tumors in mandible after endocrinal therapy and subtotal parathyroidectomy: case report with 4-year follow-up. *Case Rep Dent* 2018; 2018: 8070131. doi: 10.1155/2018/8070131.
7. See A, Lim AE, Wong J, Choong HL, Iyer NG, Tan HK, et al. The effect of parathyroidectomy on patients' symptoms in tertiary hyperparathyroidism. *Head Neck* 2019; 41 (8): 2748-2755. doi: 10.1002/hed.25750.
8. Edafe O, Mech CE, Balasubramanian SP. Calcium, vitamin D or recombinant parathyroid hormone for managing post-thyroidectomy hypoparathyroidism. *Cochrane Database of Syst Rev* 2017; 2017 (10). doi: 10.1002/14651858.CD012845.
9. Rodríguez MP. Hiperparatiroidismo asociado a la enfermedad renal crónica. *Acta Médica Colombiana* 2018; 43 (3): 126-128.
10. Fernández CG. Clínica y diagnóstico diferencial de los hiperparatiroidismos. *Rev Esp Enf Metab Óseas* 2019; 18 (4): 70-76. DOI: 10.1016/S1132-8460(09)73461-0.

AVISO PARA LOS AUTORES

Medicina Interna de México tiene una nueva plataforma de gestión para envío de artículos. En: www.revisionporpares.com/index.php/MIM/login podrá inscribirse en nuestra base de datos administrada por el sistema *Open Journal Systems* (OJS) que ofrece las siguientes ventajas para los autores:

- Subir sus artículos directamente al sistema.
- Conocer, en cualquier momento, el estado de los artículos enviados, es decir, si ya fueron asignados a un revisor, aceptados con o sin cambios, o rechazados.
- Participar en el proceso editorial corrigiendo y modificando sus artículos hasta su aceptación final.