

Caso clínico

Evidencia de hiperplasia multinodular de paratiroides en un paciente con enfermedad renal crónica

Cesar Augusto Restrepo  ¹, Guillermo López Guarnizo ², Carlos Guido Musso ^{3,4}

¹Hospital de Caldas, Universidad de Caldas, Manizales, Colombia

²Citosalud, Manizales, Colombia

³Departamento de Investigación, Hospital Italiano de Buenos Aires, Argentina

⁴Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad Simón Bolívar, Barranquilla, Colombia

Cómo citar: Restrepo CA, López Guarnizo G, Musso CG. Evidencia de hiperplasia multinodular de paratiroides en un paciente con enfermedad renal crónica. Rev Colomb Endocrinol Diabet Metab. 2021;8(3):e692.

<https://doi.org/10.53853/encr.8.3.692>

Recibido: 25/Feb/2021

Aceptado: 18/Nov/2021

Publicado: 17/Dic/2021

Resumen


Introducción: los desórdenes óseos y minerales son una complicación común en la enfermedad renal crónica. El tratamiento inadecuado de los mismos puede dar lugar a hiperparatiroidismo severo

Objetivo: describir los hallazgos histológicos que se pueden desencadenar como parte de la evolución de los desórdenes óseos y minerales

Presentación del caso: paciente de 54 años, con enfermedad renal crónica, quien desarrollo hiperparatiroidismo severo, el cual fue refractario a las terapias actuales. Por imágenes se confirmó la presencia de adenoma paratiroideo, requiriendo paratiroidectomía

Discusión y conclusión: el tratamiento inadecuado de los desórdenes óseos y minerales en pacientes con enfermedad renal crónica puede dar lugar a hiperplasia nodular de la glándula paratiroides, la cual es refractaria a los tratamientos medicamentosos actuales.

Palabras clave: enfermedad renal crónica, hiperparatiroidismo.

 **Correspondencia:** Cesar Augusto Restrepo, Carrera 28 B # 71 A 56, Ed. Los Olivos, P. 3, Manizales, Colombia.
Correo-e: caugustorv@gmail.com

Evidence of multinodular parathyroid hyperplasia in a patient with chronic kidney disease

Abstract

Introduction: Bone and mineral disorders are a common complication in chronic kidney disease. Inadequate treatment of these can lead to severe hyperparathyroidism.

Objective: To describe the histological findings that can be triggered as part of the evolution of bone and mineral disorders.

Case presentation: 54-year-old patient with chronic kidney disease who developed severe hyperparathyroidism, which was refractory to current therapies. Imaging confirmed the presence of a parathyroid adenoma, requiring parathyroidectomy.

Discussion and conclusion: Inadequate treatment of bone and mineral disorders in patients with chronic kidney disease can lead to nodular hyperplasia of the parathyroid gland, which is refractory to current drug treatments.

Keywords: Chronic Kidney disease, hyperparathyroidism.

Destacados

- En pacientes con enfermedad renal crónica la falta de respuesta del hiperparatiroidismo a los medicamentos debe hacer sospechar de la presencia de hiperplasia nodular de la glándula paratiroides.

Introducción

El hiperparatiroidismo es una complicación común de la enfermedad renal crónica (ERC) y afecta al 41.6 % de los pacientes en terapia dialítica (1). Clásicamente se ha considerado que esta entidad evoluciona desde una hiperplasia difusa a multinodular y posteriormente uninodular, pero la evidencia histológica al respecto es escasa (2). Estas últimas variedades tienen la característica de presentar baja respuesta a la terapia medicamentosa, de ahí la importancia de su comprobación (3). El objetivo de este reporte es demostrar la evidencia histológica de la presencia de hiperplasia multinodular de glándula paratiroides en un paciente con las características clínicas y de laboratorio, en quien se requirió como última alternativa terapéutica la realización de paratiroidectomía.

Exposición del caso

Paciente de sexo masculino, edad 54 años, periodista, trasladado desde una unidad renal de Inglaterra (Londres) a Colombia por motivación personal. Refería antecedentes de ERC de etiología

desconocida, habiéndose iniciado hemodiálisis por catéter venoso central, ante la presencia de urgencia dialítica (sintomatología urémica) en Inglaterra, 10 años antes de su traslado, posteriormente construcción de fístula arteriovenosa en antebrazo derecho (radiocefálica), la cual presentaba al ingreso, y por la que se practicaba las hemodiálisis. No tenía antecedentes familiares de patología renal, ni personales que orientaran al origen de su enfermedad renal. Al momento de su admisión recibía tratamiento del desorden óseo y mineral con carbonato de calcio, 2 tabletas/día (con desayuno y almuerzo), y calcitriol 0.25 ug/día. Refería como datos de importancia dolores óseos difusos y muy mala adherencia a la dieta, su examen físico fue satisfactorio, con cifras normales de presión arterial, lo cual sugería como probable origen de su enfermedad renal crónica nefropatía tubulointersticial crónica.

Los exámenes solicitados iniciales mostraron hipercalcemia e hiperfosfatemia, con notoria elevación en la paratohormona (PTH) (tabla 1), motivo por el cual se optó por suspender el carbonato de calcio e iniciar clorhidrato de sevelamer, un captor de fosfato intestinal sin efecto hipercalcémico.

Tabla 1. Evolución de exámenes y ajustes medicamentosos

Fecha	Calcio mg/dl	Fósforo mg/dl	PTH pg/ml	Medicamentos	Dosis
Primero de enero de 2014	11,2	6,67	1182	Se inicia clorhidrato de Sevelamer, se suspende carbonato de calcio.	800 mg con cada comida.
Marzo 2014. Ecografía de cuello: nódulo isoecogénico en región posteroinferior derecha de glándula tiroides, sugestivo de adenoma paratiroideo, volumen de 853 mm ³					
Junio de 2014	10,2	5,09	830	Se aumenta dosis de Calcitriol	0.5 ug/día
Primero de diciembre de 2014	10,7	6	1302	se suspende Calcitriol y se inicia Cinacalcet	30 mg con el almuerzo
Marzo de 2015	10,2	5,44	1170	se aumenta dosis de Cinacalcet	60 mg/día
Julio de 2015	9,3	6,88	1317	no se modifica tratamiento con Cinacalcet	60 mg/día
Diciembre de 2015	10,54	5,51	2113	se aumenta dosis de Cinacalcet	90 mg/día
Enero de 2016. Familia informa paciente con náuseas, alucinaciones auditivas y visuales.					
Febrero de 2016. Ecografía de cuello: nódulo isoecogénico en región posteroinferior derecha de glándula tiroides, sugestivo de adenoma paratiroideo, volumen 1150 mm ³ (1.150 cm ³).					
Marzo de 2016. Paciente se somete a paratiroidectomía derecha.					
Abril de 2016.	8,4	2,7	2,5		

Fuente: Elaboración propia.

Se solicitó ecografía de cuello, la cual se practicaba rutinariamente en el centro de diálisis a todo paciente con PTH mayor a 600 pg/ml, y se detectó imagen compatible con un adenoma paratiroideo posteroinferior derecho, con un volumen de 853 mm³ (0.853 cm³), lo cual motivó a continuar con igual manejo medicamentoso. Con la terapia previamente anotada se logró reducir transitoriamente el fósforo, calcio y PTH, pero meses más tarde todos los parámetros previos se elevaron nuevamente, decidiéndose

iniciar cinacalcet (un calcimimético) en dosis en ascenso, hasta llegar a 90 mg por día, lográndose reducción transitoria y por varios meses en los niveles de PTH y calcio sérico. Sin embargo, meses más tarde comentó la familia del paciente que habían notado en él la presencia de náuseas, alucinaciones visuales y auditivas, optándose por reducir la dosis de cinacalcet, y actualizar la ecografía de cuello, en la cual se observó que el tamaño de la glándula paratiroides había progresado a 1150 mm³ (1.150 cm³) (figura 1).

Se solicitó gammagrafía de cuello, con Sestamibi marcado con Tecnecio 99m, observándose a los 120 minutos persistencia de hipercaptación en la

región inferior de la glándula tiroides, compatible con adenoma paratiroideo (figura 2).



Figura 1. Ultrasonido de cuello: imagen compatible con adenoma paratiroideo en la región posteroinferior de la glándula paratiroides, con un volumen de 1150 mm³ (1.150 cm³)

Fuente: los autores.

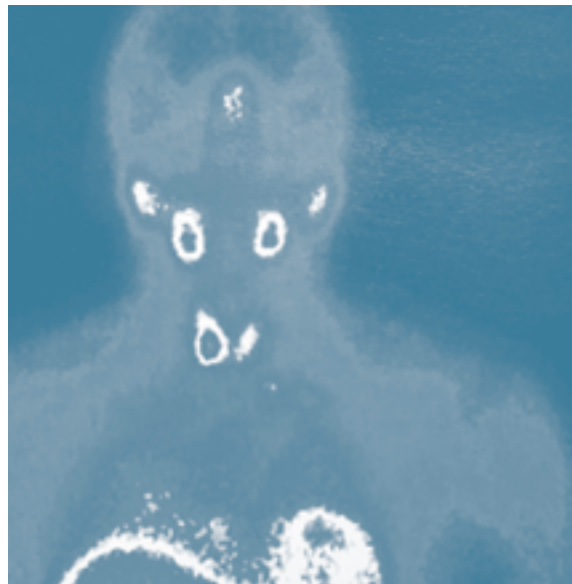


Figura 2. Gammagrafía de paratiroides con Sestamibi marcado con Tecnecio 99m. Se observa a los 120 minutos persistencia de la hipercaptación en área inferior de glándula tiroides

Fuente: los autores.

Finalmente, ante la falta de resolución del cuadro e incapacidad para aumentar la dosis de cinacalcet por sus efectos colaterales, se le indicó paratiroidectomía, la cual se llevó a cabo con mejoría notable en todas las variables de laboratorio y sintomatología.

En el reporte de patología el nódulo extirpado tenía un tamaño cercano a 2 x 1 cm (peso no reportado). Se informó al corte en la observación

macroscópica tejido con presencia de nódulos (once), trabéculas y cordones (figura 3). En la microscopia se informó células pequeñas, uniformes, con citoplasma regular, eosinófilo y núcleos redondeados, correspondiente a células principales, rodeadas por una cápsula fibrosa. Se concluyó por patología hallazgos compatibles con adenoma multinodular de paratiroides (figura 4).

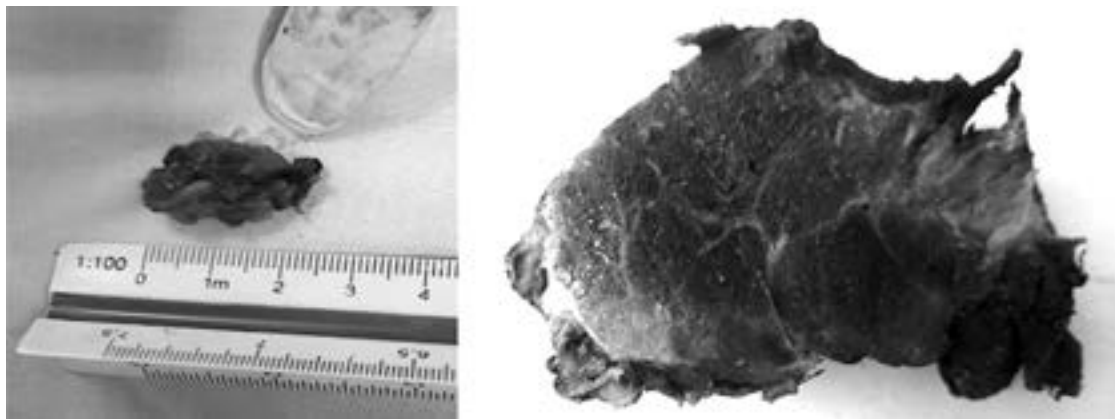


Figura 3. Aspecto macroscópico de la glándula paratiroides, tamaño y visión al corte, con nódulos (once), trabéculas y cordones

Fuente: los autores.

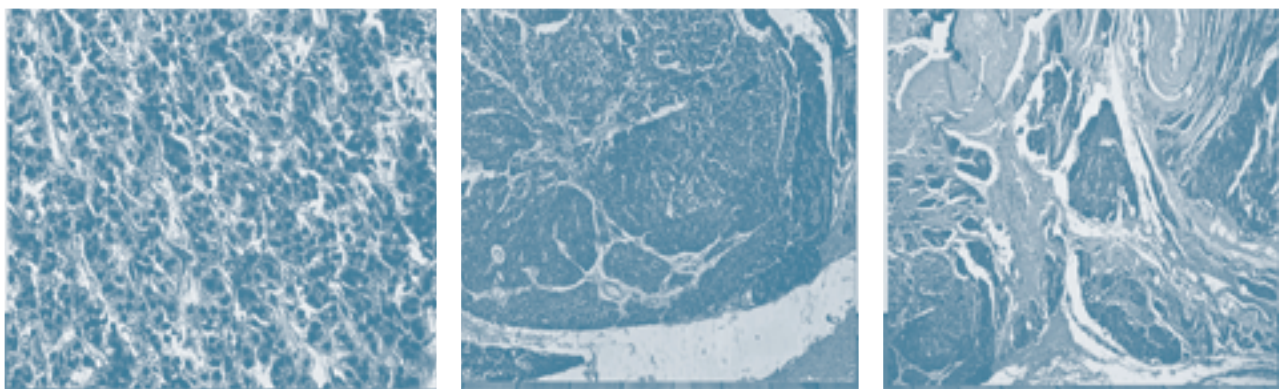


Figura 4. Apariencia microscópica de la glándula paratiroides. Células pequeñas, uniformes, con citoplasma regular, eosinófilo y núcleos redondeados, correspondientes a células principales, rodeadas por una cápsula fibrosa

Fuente: los autores.

Discusión

En pacientes con ERC el tratamiento inadecuado de los desórdenes óseos y minerales los lleva a la aparición de hiperparatiroidismo secundario.

La hiperfosfatemia resultante de la reducción en la tasa de filtración glomerular estimula la liberación por los osteocitos del factor de crecimiento fibroblástico 23, el cual bloquea la reabsorción tubular renal de fosfatos e inhibe la enzima 1 alfa-hidroxilasa renal, reduciéndose la síntesis de vitamina D activa (calcitriol) y posterior absorción intestinal de fósforo y calcio (4).

La hipocalcemia generada representa luego el estímulo principal para la secreción de paratohormona, cuyo propósito es estimular la actividad de los osteoclastos, resorción ósea y restauración en los niveles séricos de calcio (4). El mecanismo es eficiente y compensador, pero en ausencia de una intervención adecuada da lugar a modificaciones en la proliferación celular de las glándulas paratiroides, desde una variedad policlonal hacia una monoclonal con cambio de un patrón histológico de la glándula de hiperplasia difusa a multinodular y, finalmente, uninodular (2, 5, 6).

Para su diagnóstico se utilizan aparte de los niveles séricos de PTH estudios imagenológicos. La ecografía de cuello habitualmente no permite la detección de las glándulas paratiroides normales por su bajo tamaño, pero cuando el volumen de las glándulas hiperplásicas es superior a 300 mm³ pueden ser detectadas fácilmente con el ultrasonido (7). Las formas de hiperplasia difusa generalmente presentan volúmenes entre 500 mm³ a 1000 mm³ (0.5 a 1.0 cm³), y con peso entre 500 mg a 1000 mg. Cuando el volumen es mayor a 1000 mm³ (1.0 cm³), hay altas probabilidades de que la hiperplasia sea multinodular o uninodular (8, 9).

La ecografía de paratiroides debe siempre complementarse con la gammagrafía, puesto que tumores de la glándula tiroides y de estructuras vecinas pueden dar imágenes semejantes. La gammagrafía con Sestamibi marcado con Tecnecio 99m es la ideal, y su principal característica es la persistencia de la hipercaptación en imágenes tardías (a los 120 y 180 minutos) en el territorio que

comparten la glándula tiroides y paratiroides (10).

Una de las características importantes de las variedades de hiperplasia multinodular o uninodular de las glándulas paratiroides y que impacta en la decisión de sospecharlas, es la baja respuesta que presentan al tratamiento con vitamina D, análogos de la vitamina D, y calcimiméticos, lo que se explica por su carácter autónomo y reducción significativa que poseen en el número de receptores para la vitamina D activa y calcio, lo que ha sido demostrado en diversos estudios (11–16). Situación semejante ocurre cuando el número de glándulas detectadas por imágenes es mayor de uno, en condiciones inclusive cuando su volumen es menor de 1000 mm³ (1,0 cm³) (17).

Se resalta además que continuar el intento terapéutico de reducir la secreción de la PTH en pacientes con estas variedades con calcio y vitamina D activa, los puede llevar a la aparición de hipercalcemia y calcifilaxis [18,19].

Las alternativas terapéuticas recomendadas para pacientes con estas variedades pueden ser aplicación percutánea e intranodular de etanol cuando se detecta un solo adenoma paratiroideo (20–22) o calcitriol (23, 24), u otro análogo de la vitamina D como el paricalcitol, en pacientes con más de un adenoma y no candidatos a tratamiento quirúrgico (25). La paratiroidectomía en pacientes que cumplen con los criterios para practicarla es también una excelente alternativa, puesto que evita punciones repetitivas de los adenomas y aporta los mejores resultados a largo plazo (26).

Conclusión

En los pacientes con ERC e hiperparatiroidismo secundario, principalmente cuando los valores de PTH son mayores de 600 pg/ml se debe sospechar la presencia de hiperplasia nodular o multinodular de las glándulas paratiroides. La sospecha se debe confirmar con imágenes y su resultado debe estimular al ajuste de su terapia.

Financiación

Los autores no recibieron recursos para la elaboración o publicación de este artículo.

Conflictos de interés

Los autores declaran que no tienen conflictos de interés.

Referencias

- [1] Douthat WG, Castellano M, Berenguer L, Guzmán MA, Guzmán MA, de Arteaga J, et al. Elevada prevalencia de hiperparatiroidismo secundario en pacientes con enfermedad renal crónica en diálisis en Argentina. *Nefrología* 2013; 33: 657–666. <https://www.revistanefrologia.com/es-elevada-prevalencia-hiperparatiroidismo-secundario-pacientes-articulo-X0211699513053158>
- [2] Tominaga Y, Takagi H. Molecular genetics of hyperparathyroid disease. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 1996; 5: 336–341. DOI: <https://doi.org/10.1097/00041552-199607000-00008>
- [3] Hirai T, Nakashima A, Takasugi N, Yorioka N. Response of secondary hyperparathyroidism to cinacalcet depends on parathyroid size. *Nephron Clin Pract* 2010; 114: c187–c193. <https://doi.org/10.1159/000262301>
- [4] Isakova T, Cai X, Lee J, Metha R, Zhang X, Yang E, et al. Longitudinal evolution of markers of mineral metabolism in patients with CKD: the chronic renal insufficiency cohort (CRIC) study. *Am J Kidney Dis* 2020; 75: 235–244. <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2019.07.022>
- [5] Arnold A, Brown M, Ureña P, Gaz RD, Sarfati E, Druke TB. Monoclonality of parathyroid tumors in chronic renal failure and a primary parathyroid hyperplasia. *J Clin Invest* 1995; 95: 2047–2053. <https://doi.org/10.1172/JCI117890>
- [6] Tominaga Y, Kohara S, Namii Y, Nagasaka T, Haba T, Uchida K, et al. Clonal analysis of nodular parathyroid hiperplasia in renal hyperparathyroidism. *World J Surg* 1996; 20: 744–752. <https://doi.org/10.1007/s002689900113>
- [7] Restrepo Valencia CA, Santacruz Pacheco D, Castillo Pinilla CE, Chacon Cardona JA. Ultrasound detection of hyperplasia and correlation with clinical and laboratory finding in patients with chronic kidney disease. *Rev Colomb Radiol* 2011; 22: 3341–3347.
- [8] Kakuta T, Tanaka R, Kanai G, Miyamoto Y, Inagaki M, Suzuki H, Fukagawa M, Saito A. Relationship between the weight of parathyroid glands and their secretion of parathyroid hormone in hemodialysis patients with secondary hyperparathyroidism. *Ther Apher Dial* 2008; 12: 385–390. <https://doi.org/10.1111/j.1744-9987.2008.00614.x>
- [9] Fang Li, Tang B, Hou D, Meng M, Xiong M, Tang J. Relationship between parathyroid mass and parathyroid hormone level in hemodialysis patients with secondary hyperparathyroidism. *BMC Nephrology* 2015; 16: 82. <https://doi.org/10.1186/s12882-015-0077-6>
- [10] Torregosa JV, Felez I, Fuster D. Utilidad de las técnicas de imagen en el hiperparatiroidismo secundario. *Nefrología* 2010; 30: 143–269. <https://www.revistanefrologia.com/es-pdf-X0211699510036194>
- [11] Fukuda N, Tanaka H, Tominaga Y, Fukagawa M, Kurokawa K, Seino Y. Decreased 1,25-dihydroxyvitamin D3 receptor density is associated with a more severe form of parathyroid hyperplasia in chronic uremic patients. *J Clin Invest* 1993; 92: 1436–1443. <https://doi.org/10.1172/JCI116720>
- [12] Gogusev J, Duchambon P, Hory B, Giovannini M, Goureau Y, Safati E et al. Depressed expression of calcium receptor in parathyroid gland tissue of patients with hyperparathyroidism. *Kidney Int* 1997; 51: 328–336. <https://doi.org/10.1038/ki.1997.41>
- [13] Hirai T, Nakashima A, Takasugi N, Yorioka N. Response of secondary hyperparathyroidism to cinacalcet depends on parathyroid size. *Nephron Clin Pract* 2010; 114: c187–c193. <https://doi.org/10.1159/000262301>

- [14] Okuno S, Ishimura E, Kitatani K, Chou H, Nagasue K, Maekawa K, et al. Relationship between parathyroid gland size and responsiveness to maxacalcitol therapy in patients with secondary hyperparathyroidism. *Nephrol Dial Transplant* 2003; 18: 2613–2621. <https://doi.org/10.1093/ndt/gfg451>
- [15] Tominaga Y, Matsuoka S, Sato T, Uno N, Goto N, Katayama A, et al. Clinical features and hyperplastic patterns of parathyroid glands in hemodialysis patients with advanced secondary hyperparathyroidism refractory to maxacalcitol treatment and required parathyroidectomy. *Ther Apher Dial* 2007; 11: 266–273. <https://doi.org/10.1111/j.1744-9987.2007.00489.x>
- [16] Hong YA, Cho YS, Kim SW, Jung MY, Lee EA, Ko GJ, et al. Diameter of parathyroid glands measured by computed tomography as a predictive indicator for response to cinacalcet in dialysis patients with secondary hyperparathyroidism. *Kidney Blood Press Res* 2015; 40: 277–287. <https://doi.org/10.1159/000368503>
- [17] Yamamoto M, Ogata H, Mizobuchi M, Yoshida N, Kumata–Maeta C, Koiwa F, et al. Number of enlarged parathyroid glands might be a predictor of cinacalcet response in advanced secondary hyperparathyroidism. *Clin Exp Nephrol* 2012; 16: 292–299. <https://doi.org/10.1007/s10157-011-0547-5>
- [18] Muñoz S H, Buitrago Villa C A, Serna Toro M J, Restrepo V C A. Arteriolopatía calcificante uremíca, reporte de un caso tratado con tiosulfato de sodio. *Rev Colomb Nefrol* 2015; 2: 63–70. <https://doi.org/10.22265/acnef.2.1.198>
- [19] Musso C G, Restrepo Valencia CA. Arteriolopatía calcificante (calcifilaxis). Recomendaciones para su manejo. *Rev Colomb Nefrol* 2019; 6: 14–16. <https://doi.org/10.22265/acnef.6.1.337>
- [20] de Nubila E, Vega J, Garcia L, Murillo M, Mercado J. Therapeutic effectiveness and safety parathyroid adenoma ablation with percutaneous ethanol injection under sonographic guidance in patients with chronic renal failure, and secondary hyperparathyroidism refractory to medical treatment. *Rev Colomb Radiol* 2010; 21: 2945–2956.
- [21] Koiwa F, Kakuta T, Tanaka R, Yumita S. Efficacy of percutaneous ethanol injection therapy (PEIT) is related to the number of parathyroid glands in haemodialysis patients with secondary hyperparathyroidism. *Nephrol Dial Transplant* 2006; 22: 522–528. <https://doi.org/10.1093/ndt/gfl620>
- [22] Restrepo CA, Castillo CE, Sanz MF, Velez C. Effectiveness of intraglandular ethanol in secondary hyperparathyroidism limited to one only hyperplastic gland. *Acta Med Colomb* 2013; 38: 61–67. <https://doi.org/10.36104/amc.2013.285>
- [23] Shiizaki K, Negi S, Mizobuchi M, Hatamura I, Narukawa N, Sakaguchi T, et al. Effect of percutaneous calcitriol injection therapy on secondary hyperparathyroidism in uraemic patients. *Nephrol Dial Transplant* 2003; 18 (suppl 3): iii42–iii46. <https://doi.org/10.1093/ndt/gfg1011>
- [24] Nakanishi S, Yano S, Nomura R, Tsukamoto T, Shimizu Y, Shin J, et al. Efficacy of direct injection of calcitriol into the parathyroid glands in uraemic patients with moderate to severe secondary hyperparathyroidism. *Nephrol Dial Transplant* 2003; 18 (suppl 3): iii47–iii49. <https://doi.org/10.1093/ndt/gfg1012>
- [25] Restrepo C A, Castillo C E, Sanz M F. Serial intranodular application of paricalcitol. ¿Is effective in the treatment of secondary refractory hyperparathyroidism?. *Acta Med Colomb* 2015; 40: 125–131. <https://doi.org/10.36104/amc.2015.458>
- [26] Sanint V, Restrepo CA, Chala AI. Experience with surgical parathyroidectomy in patients with chronic kidney disease and tertiary hyperparathyroidism. *Acta Med Colomb* 2018; 43: 136–141. <https://doi.org/10.36104/amc.2018.1033>