

Patología quirúrgica de las Glándulas Paratiroides.

Recordando, las glándulas paratiroides, que habitualmente son 4, producen la parathormona (PTH) y se encargan de la homeostasis del calcio como función principal.

Generalidades.

- La glándula paratiroides proviene del III y IV arco branquial.
- Si bien siempre se habla de 4 glándulas, hay cierto porcentaje de pacientes (10-15%) en que pueden haber 3 glándulas, o incluso más de 4 (por ejemplo, pacientes con neoplasias endocrinas múltiples (NEM), que pueden llegar a tener hasta 7 paratiroides). Más aún, hay ciertas células del timo que están descritas y que poseen el potencial de generar PTH. Si a esto se le suma una alteración genética, eventualmente dichas células podrían volverse funcionales y formar una nueva glándula paratiroides.
- Miden 3-6 mm.
- Cada glándula tiene un peso aproximado de 30 mg.
- Histológicamente hablando, las glándulas paratiroides poseen 3 tipos de células importantes:
 - Células principales: productoras de PTH.
 - Oxifílicas: no se sabe bien cuál es su función específica, pero tienen cierta particularidad, y es que estas células tienen una cantidad de mitocondrias similar a las que tienen las células musculares, por lo tanto, los estudios de imágenes se aprovechan de eso (el cintigrama Sestamibi de paratiroides se concentra en las mitocondrias de estas células).
 - Claras: se cree que son células en transición, y se han asociado a las stem cells de la paratiroides, pero sin resultados claros por ahora.

Funciones de la PTH.

Renal

- ↑ Absorción renal de calcio
- ↑ Aumenta la excreción de fosfato
- ↑ clearance de HCO_3^-
- ↑ clearance de agua libre
- ↑ la actividad de la enzima $\alpha 1$ -hidroxilasa para Vit D

Oseo

- ↑ Actividad de Osteoclastos

Intestinal (efecto Vit D)

- ↑ Absorción de Calcio

Las patologías que se verán a continuación son 3: hiperparatiroidismo primario, secundario y terciario.

HIPERPARATIROIDISMO PRIMARIO:

Lo más habitual es que esta patología sea esporádica, pero también puede presentarse asociada a endocrinopatías familiares, ya sea NEM I, NEM II o hiperparatiroidismo familiar.

Sintomatología.

En el 90% de los casos esta patología es asintomática, y en el menor de los casos se manifiesta de forma **sintomática (10%)**.

En caso de ser sintomática, presenta los siguientes síntomas y signos:

- Enfermedad neuromuscular: debilidad proximal, atrofia, hiperreflexia.
- Nefrolitiasis: el antecedente de **cálculos renales** es el antecedente mas común en este tipo de pacientes.
- Manifestaciones radiológicas: **osteítis fibrosa quística** (son tumores, por lo general mandibulares, y se presentan en pacientes que por lo general llegan al dentista porque les molesta dicha masa mandibular, les hacen biopsia, lo estudian, etc. y el resultado es un **"tumor pardo"**, que es un tipo de tumor del hueso. Esto es característico del hiperparatiroidismo. Entonces, si uno lo trata, esos tumores sufren regresión. **NO HAY QUE OPERAR EL TUMOR, SINO QUE TRATAR EL HIPERPARATIROIDISMO**).
- Fractura de hueso patológico, por osteoporosis de larga data.
- Hipercalcemias agudas
- Crisis de hiperparatiroidismo primario agudo, que son altamente sintomáticas.

Diagnóstico

Además de la clínica, en esta patología es sumamente importante el diagnóstico bioquímico (pregunta de prueba según profesor):

- Hipercalcemia.
- Hipofosfemia.
- PTH elevada.
- La calciuria puede perfectamente estar elevada, pero dicho parámetro **por si solo** podría ser una condición renal aparte y con otra razón de origen diferente del hiperparatiroidismo, lo que hay que siempre tener en cuenta en el estudio de estos pacientes.



El diagnostico imagenológico se hace con los siguientes exámenes, en orden decreciente respecto a su sensibilidad:

- **Cintigrama Sestamibi** (90% sensibilidad)
- **SPECT Sestamibi**: mezcla de imágenes del cintigrama Sestamibi con un scanner, lo que permite para tener una localización muy exacta de cuál es y dónde esta la glándula con el tumor funcionando (90% sensibilidad).

- **Ecografía** (70% sensibilidad).
- TAC (68% sensibilidad).
- RNM (57% sensibilidad).

Indicación quirúrgica.

En la actualidad, hay toda una discusión entre cuando operar o no al paciente. Para esto, hay que tener claro el concepto de que el hiperparatiroidismo primario es un tumor de una de las glándulas paratiroides, que produce más PTH y con esto, todos los efectos sistémicos de la enfermedad (hipercalcemia, hipofosfemia, desmineralización ósea, cálculos renales, etc).

Los endocrinólogos y los internistas han trabajado por muchos años para crear una lista de indicaciones quirúrgicas, para lo cual se deben considerar una serie de variables relacionadas con el paciente, la patología, y la cirugía. Son ejemplos de estas consideraciones:

- ¿Está el diagnóstico confirmado correctamente?
- ¿Es un caso esporádico o asociado a NEM?
- ¿Existe patología tiroidea?
- ¿Hay una o varias glándulas comprometidas?

Todas estas variables pueden complicar la decisión de si un paciente califica o no para la cirugía. Sin embargo, a pesar de todo esto, es importante considerar la extremadamente baja mortalidad (0,3%) y morbilidad (1,2%) asociada a este acto quirúrgico, y que además, en caso de estar bien indicada, la cirugía es 100% curativa en un 95-99% de los pacientes.



Por lo tanto, tienen indicación quirúrgica **formal** (pregunta de prueba según profesor):

- Todo paciente sintomático con diagnóstico confirmado
- Asintomáticos que:
 - o Calcio sérico > 12 mg/dl, o 1 mg/dl > que el valor normal.
 - o Menor de 50 años.
 - o Cl Creatinina < 30% del valor normal, sin otra causa.
 - o Calciuria > 400 mg/día.
 - o Densidad ósea < 2 DS para la edad.
 - o Enfermedad progresiva.

A pesar de este consenso, en los últimos dos años los mismos endocrinólogos han publicado artículos que plantean que no existiría el hiperparatiroidismo asintomático, si no que serían los doctores quienes no saben ver los síntomas (ejemplos: insomnio intratable, patologías de la esfera de la salud mental, y que al ser operados, mejoran tanto la patología como su calidad de vida, y la sobrevida desde el punto de vista CV). Hay muchos pacientes que no tienen ninguno de los ya mencionados síntomas, pero son, por ejemplo, pacientes de 80-90 años que han estado perfecto toda su vida y súbitamente empiezan con un cuadro de demencia. Lo que uno tiende a pensar en primera instancia es que podría ser un cuadro de demencia senil, pero al hacerle un perfil bioquímico que además sale alterado y concordante con un hiperparatiroidismo primario, se localiza el tumor, se extirpa, y al paciente se le pasa la demencia. Es por esto que hay que tener ojo con los síntomas que no son categóricos.

Por lo recién mencionado, es que ahora se esta planteando que, como ya se dijo, no existirían hiperparatiroidismos asintomáticos, y que, por lo tanto, todos tendrían indicación quirúrgica. Esto, además se apoya en la base de que la cirugía es segura (complicaciones < 2%, mortalidad cercana al 0%, y éxito cercano al 95%), de que mejora la calidad de vida, y que **un 30% de los casos asintomáticos progresan a sintomáticos**.

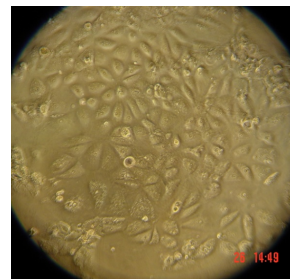


Por lo tanto recordar: **TODO PACIENTE ASINTOMÁTICO DEBE SER CONSIDERADO PARA CIRUGÍA**.

Etiología.

¿Qué patologías producen hiperparatiroidismo primario?

En el **mayor porcentaje de los casos** son tumores de una sola glándula paratiroides, denominado **adenoma** solitario, que produce un exceso de PTH. Han habido casos raros de adenomas dobles o triples, lo cual siempre hay que tener en mente desde el punto de vista quirúrgico.



Otros casos, están dados por una **hiperplasia** de todas las glándulas paratiroides. Eso habitualmente es lo que uno ve en los pacientes con enfermedad renal de base, con una hipocalcemia crónica producto de su insuficiencia renal, y una hiperfosfemia, que también produce una hiperplasia glandular. En casos en que se tenga a un paciente con hiperparatiroidismo primario, sin patología renal, y con glándulas aumentadas de tamaño, debemos siempre sospechar de que esto este asociado a una patología genética: la **neoplasia endocrina múltiple (NEM)**.

El **cáncer**, que se da en < 1% de los casos, se presenta debido a una mutación específica del gen HRPT2, que originalmente codifica una proteína supresora de tumores llamada parafibromina. Esta patología tiene una **presentación clínica categórica**:

- El hiperparatiroidismo primario no causado por cáncer por lo general tiene la PTH elevada 1.5 a 2 veces respecto del valor normal. Por lo tanto, si lo normal esta entre 70-75 picogramos/dl, estos pacientes se presentan con 140-150 picogramos/dl de PTH. La calcemia podría estar normal o alta, en rangos de 10,8-12 mg/dl aproximadamente.
- Cuando tenemos sospecha de un cáncer de paratiroides, en el contexto de un hiperparatiroidismo primario, por lo general el paciente se presenta con valores de PTH de 800-2000 picogramos/dl, y a su vez, calcemia mucho más alta que lo esperado en un hiperparatiroidismo primario no causado por cáncer.

Es por esto que siempre se debe tener la sospecha de un cáncer de paratiroides en pacientes con valores muy elevados de calcemia y PTH.

La sospecha de esta patología es importante debido a que el diagnostico histológico, molecular y genético, es extremadamente difícil de realizar por el patólogo, aún con ayuda de un laboratorio de biología molecular, y el único diagnostico certero es cuando el paciente ya tiene metástasis, o ganglios comprometidos.

Por lo tanto, en caso de sospechar un cáncer se debe realizar el procedimiento quirúrgico correspondiente, que consiste en **identificar la glándula comprometida, y extirparla junto al margen correspondiente de glándula tiroides, y los ganglios comprometidos en caso de haber.**

Condiciones mínimas para una adecuada cirugía.

- Diagnóstico seguro → **el diagnóstico de certeza es bioquímico.**
- Localización preoperatoria → Sestamibi, ecotomografía.
- PTH rápida intraoperatoria → debido a que la PTH posee una vida media de 5 minutos aproximadamente, al medirla intraoperatoriamente se puede ver si uno “sacó lo que tenía que sacar”, ya que los niveles de dicha hormona deberían normalizarse una vez realizada la extirpación de la lesión. Una vez que se saca el tumor, se mide a los 15 y a los 30 minutos luego de realizada la cirugía, y si se ve un descenso importante en los valores de la hormona se dice que ya está curado el paciente (protocolo que se sigue en HCUCH). Además de esto, hay ciertos criterios llamados “Criterios de Miami”, los cuales actualmente están cambiando, debido a que hay casos en que si bien se disminuye más del 50% (este es uno de dichos criterios) del valor basal que tenía el paciente (ejemplo: de 200 a 100), aún así el paciente no está sano ya que sus valores de PTH siguen por sobre lo normal (lo que podría suceder en dobles o triples adenomas). **Lo importante es tener el concepto de que se puede y debe medir la PTH intraoperatoria para medir el éxito terapéutico,** y los resultados que uno debe considerar como normales han estado cambiando en la literatura, por lo que no se le dio mayor importancia en la clase.
- Biopsia rápida confiable → debe ser pedida y confirmada intraoperatoriamente.

Técnica quirúrgica.

Pueden haber varias opciones:

- Cirugía clásica: exploración cervical bilateral, en la que uno busca todo el tejido paratiroideo que pueda haber, que son habitualmente 4 glándulas, con el objetivo de sacar aquellas glándulas patológicas. Luego de esto se mide la PTH Turbo, se pide la biopsia intraoperatoria y se cierra la incisión.
- Cirugía mínimamente invasiva: con toda la tecnología que hay disponible para el diagnóstico preoperatorio nace esta opción quirúrgica, basada en que es posible determinar exactamente donde se encuentra la lesión. Se hacen incisiones mínimas, dirigidas al sitio específico donde están las glándulas patológicas, se extirpan, se toma PTH turbo más biopsia intraoperatoria, y se da por finalizada la cirugía. **“Mínimamente invasivo” NO se refiere al uso ni de endoscopia, ni laparoscopia, etc. solo al hecho de que no se debe explorar el cuello completo,** la cual vendría siendo casi la única diferencia con la cirugía clásica.

Los procedimientos a elegir para cada etiología del hiperparatiroidismo primario son:

- Adenomas: se puede recurrir a una cirugía clásica, o a una mínimamente invasiva, dependiendo del paciente.
- Hiperplasia: se debe explorar todo el tejido paratiroideo debido a la probabilidad de que existan más de cuatro glándulas. Se puede hacer una “paratiroidectomía 7/8” (actualmente llamada “subtotal”), que es parcial, dejando un poco de tejido del paciente en su lugar para que conserve la función normal, confirmando que la cantidad de glándula que no se sacó es la correcta con PTH Turbo.
También se puede realizar una paratiroidectomía total, seguido de un autotransplante del tejido paratiroideo del paciente (criopreservado) en su antebrazo, para conservar la función normal.
- Cáncer de paratiroides: se debe realizar paratiroidectomía con exploración cervical, **lobectomía tiroidea** del lado donde estaba el tumor, seguido de una disección de las cadenas de linfonodos cervicales yugulares (II-IV) y centrales (VI).

Otras alternativas terapéuticas son las alcoholizaciones. Para tumores y metástasis son muy útiles, pero en esta patología ha tenido solo malos resultados. Lo que se hace es que mediante radiología intervencional se tratar de alcoholizar (pinchar e inyectar alcohol) el adenoma hiperfuncionante, lo que puede dañar el nervio laríngeo recurrente (4% de los casos), superando con creces a las tasas presentadas por la técnica quirúrgica para la misma complicación (<<<1%).

Muchos de los casos alcoholizados se vuelven recurrentes (36%), por lo cual pasan a necesitar tratamiento quirúrgico el cual es extremadamente difícil de realizar luego de haber hecho la alcoholización, siendo además el riesgo de lesiones mucho más alto.

Debido a esto, esta técnica queda solamente reservada para pacientes en los que no se pueda operar debido a impedimentos físicos (no pueden acostarse o no pueden ser anestesiados, por ejemplo), o que tenga una contraindicación operatoria absoluta debido a alguna patología previa de base.



Complicaciones de la cirugía.

Son muy parecidas a las complicaciones de la cirugía de la glándula tiroides. Destacan:

- Lesión del nervio laríngeo recurrente (<<<1% de los casos).
- Hipocalcemia permanente: para esto, en casos de pacientes con hiperplasia de todas las glándulas, se deben sacar todas, y luego poner un injerto del tejido paratiroideo del mismo paciente, en su antebrazo. Esto funciona en el 80% de los casos.
- Hematoma cervical: cualquier cirugía puede sangrar, el problema es que en el cuello puede haber un hematoma compresivo que amenace la vida del paciente. Hay aumento y compresión de todo el drenaje venoso cervical, y lo que ocurre **no es que el hematoma comprima la vía aérea directamente y la obstruya, sino que se genera edema de la vía aérea, y los pacientes no se pueden intubar**. Lo que hay que hacer en esos casos es tomar una tijera, cortar los puntos de la herida y abrirla, con lo que se va a descomprimir el hematoma y disminuir el edema de la vía aérea. **Por favor recordar que el manejo del hematoma cervical NO ES INTUBAR.**

HIPERPARATIROIDISMO SECUNDARIO.

Se define como una elevación en la secreción de PTH secundario a un estímulo crónico anormal. Las causas pueden ser múltiples, sin embargo nos centraremos solo en el hiperparatiroidismo secundario a enfermedad renal crónica, y se mencionara un par de detalles sobre aquel causado por hipovitaminosis D (bastante frecuente en Chile). Lo importante, es siempre tener en cuenta que ambas condiciones son diagnósticos diferenciales para un paciente con PTH elevada y normocalcemia, por lo que en el caso de enfrentarnos a algo así, se debe contactar al endocrinólogo experto en el tema, ya que el diagnóstico es bastante más complejo que en un HPT1º.

Además, hay que saber que un paciente con un síndrome de malabsorción, u otras patologías que afecten la homeostasis del calcio, también pueden presentar cierto grado de hiperparatiroidismo secundario. Es por esto, que la clase se enfoca solo en una patología específica (hiperparatiroidismo por insuficiencia renal crónica) y no en todos los casos de HPT2º.

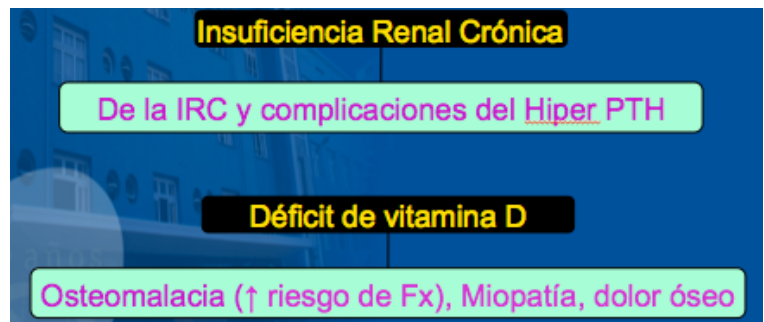
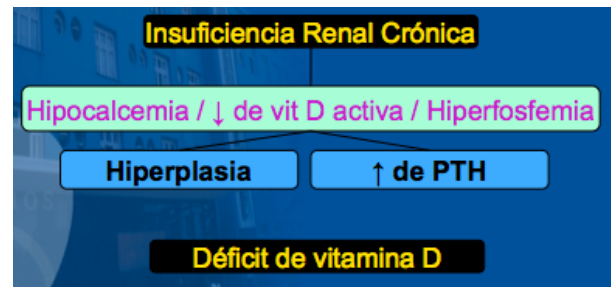
Clínica.

La presentación clínica es por lo general un paciente con:

- Normo/hipocalcemia
- Hiperfosfemia
- Deficiencia de vitamina D activa
- PTH elevada.

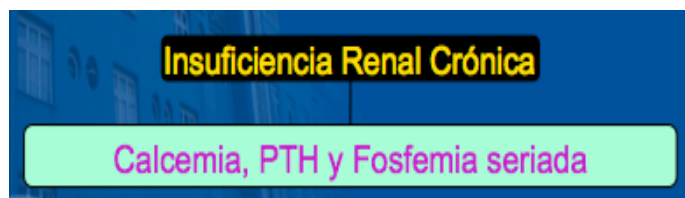
En el caso del insuficiente renal crónico con diálisis trisemanal, hay hipocalcemia relativa en forma permanente y fosfemia elevada, lo que gatilla que las glándulas sufran hiperplasia y que aumente la secreción de PTH. **Todo paciente insuficiente renal tiene un grado de hiperparatiroidismo.** Es por esto que los nefrólogos bajan la cantidad de fósforo en la dieta, le suplementan calcio y con eso se mantiene la secreción de PTH en rangos regulados (tratamiento médico). Además, los pacientes insuficientes renales necesitan tener la PTH un poco más elevada, para que el recambio óseo sea normal, por lo que los valores que se buscan están en el rango de 150-300 picogramos/dl. Si los niveles de PTH sobrepasan este rango, es cuando se llama al cirujano para que le saque las glándulas paratiroides al paciente.

Habitualmente los insuficientes renales tienen normo o hipocalcemia, y es por eso que el diagnóstico es tan difícil. Lo importante es siempre mantener la PTH en un rango óptimo, ya que por lo general estos pacientes se mueren de patologías CV, muchas veces causadas por el HPT2º.



Diagnóstico.

El diagnóstico es básicamente por el antecedente clínico de insuficiencia renal crónica, y los exámenes correspondientes.



En el estudio de imágenes lamentablemente no hay un examen que permita saber cual es la glándula paratiroides que esta funcionando más versus las otras, debido a que todas están afectadas.

Si uno pidiera un Sestamibi vería que muchas veces se informa un único adenoma inferior, pero la verdad es que son las 4 glándulas las que están más grandes e hiperfuncionando, pero hay asimetría entre ellas tanto en tamaño como en funcionalidad. Entonces, es por esto que **no se pide Sestamibi**.

La ecografía cervical solamente se solicita para ver si hay nódulos tiroideos.

Tratamiento.

El manejo es **principalmente médico** por nefrólogos y endocrinólogos.

La **indicación quirúrgica** se da cuando el paciente presenta:

- Dolor óseo.
- Fracturas en hueso patológico (osteoporosis).
- Prurito.
- Calcifilaxis (cuadro en que el paciente tiene calcificaciones de arterias medias o menores y empieza a tener necrosis de la piel, y también se traduce en patología CV isquémica)
- Falla del tratamiento médico.
- PTH > 800 picogr/ml. A pesar de esto en muchos centros, cuando se predice que el paciente va a superar los 400-500 picogramos/ml, se busca transplantarlo y operarlo lo antes posible, con el objetivo de que dichos valores de PTH no sean sobrepasados. Es lo que ofrece mejor sobrevida tanto para el paciente, como para el injerto renal, ya que si se transplanta a un paciente con PTH elevada, dicho trasplante tiene un elevado riesgo de sufrir necrosis tubular aguda. Por esta misma razón, es que la cirugía de las glándulas paratiroides es un paso previo al trasplante renal.
- Progresión de la enfermedad ósea.

El **procedimiento quirúrgico** presenta un 10-12% de recurrencia, por lo general debido a que no se logra transplantar a aquellos pacientes, e incluso llega a ser cercana al 35% en países donde hay bajas tasas de trasplante renal. La **técnica quirúrgica** que se pueden utilizar son:

- Paratiroidectomía subtotal (antiguamente 7/8, pero con el avance de poder medir la PTH turbo, se paso a llamar subtotal. El concepto es el mismo. "Se sacan 3 y dejamos la mejor, luego de titular con PTH intraoperatoria").
- Paratiroidectomía total con autoinjerto en antebrazo (criopreservadas).

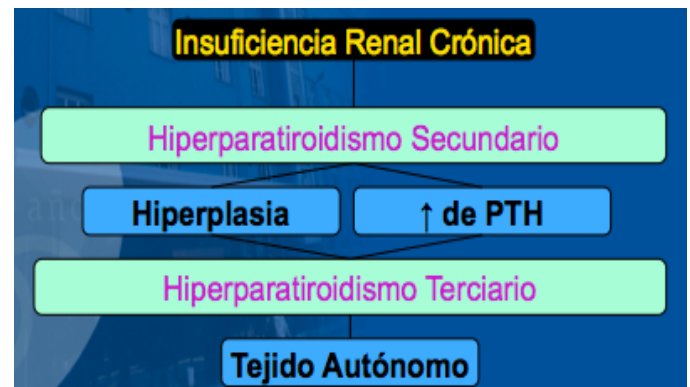
Las **complicaciones** de la cirugía son las mismas que para el HPT1º.

HIPERPARATIROIDISMO TERCIARIO.

El HPT3º se da en pacientes con mal control de su IRC, en que las glándulas paratiroides (con hiperplasia ya presente) progresan a un tipo de hiperplasia denominada **hiperplasia nodular**. Cuando esto ocurre, dichas glándulas se vuelven **autónomas** y pierden la capacidad de sensar el calcio extracelular, por lo que secretan PTH indiscriminadamente.

En otras palabras, los pacientes llegan a consultar luego de haber sido transplantados (el factor renal de la patología está "solucionado"), pero con un hiperparatiroidismo que persiste (las glándulas autónomas no cesan su secreción de PTH a pesar de no tener el estímulo renal que las hizo sufrir hiperplasia en un principio).

Por lo tanto, el HPT3º es producto de un HPT2º mal tratado o no controlado, ya que es una progresión de esta patología.



La **cirugía y las complicaciones** de ésta son idénticas a las del HPT2º.

----- 0 -----

Resumen:

