

Presentación de casos

CARCINOMA PARATIROIDEO

La incidencia de hiperparatiroidismo causado por carcinoma de paratiroides (CP) ha sido estimada en sólo 0.5 a 5 % (1-11). Por esto se ha recomendado informar todos los casos que se detecten con el fin de elaborar un registro internacional que mejore el conocimiento sobre esta rara entidad (11). En este artículo se presentan dos pacientes con hiperparatiroidismo por CP evaluados por nuestro servicio, y con base en ellos se hace una corta revisión del tema.

RESUMENES CLINICOS

Caso 1: Paciente de sexo masculino, de 49 años que consultó en julio de 1984 por dolores óseos generalizados, hiperalgia en cara externa de muslo derecho y pérdida de 10 kilogramos de peso de un año de evolución. Su único antecedente patológico era una alta ingesta alcohólica hasta el comienzo de la enfermedad. Al examen físico se encontró tensión arterial de 160/100 y una pequeña nodulación cervical anterior en la región del istmo tiroideo y signos de radiculopatía L3-L4 derecha. Se le realizó una gammagrafía ósea con MDP99m Tecnecio que demostró una hipercaptación del radiofármaco en L4 hacia el lado izquierdo, en varios arcos costales bilaterales (Figura 1), en la sínfisis mandibular y en el tercio proximal de la tibia derecha en su borde externo. La gammagrafía de tiroides con ^{131}I evidenció una baja captación global (8% a las 24 horas), y que el n.º dulo palpado en el istmo era frío. Por ultrasonografía del cuello se determinó además, que esta nodulación era sólida. En el estudio metabólico óseo tenía una calcemia de 3.4 mmol/L (con albúmina sérica de 4.2 g/L), un fósforo sérico de 3.39 mg/dl, unas fosfatasas alcalinas séricas

de 174 U/L (valor de referencia 60-170 U/L) y ácidas de 20.2 U/L (valor de referencia 4.8-13.5 U/L); no se realizó determinación de los niveles séricos de paratohormona (PTH). En el mismo mes de la consulta se le practicó laminectomía en L4 con el fin de liberar la raíz nerviosa L4 derecha y una instrumentación de Harrington. El resultado de anatomía patológica de la masa resecada en L4 fue de tumor de células gigantes compatible con tumor pardo. Con diagnóstico de hiperparatiroidismo por un posible adenoma de paratiroides (AP) es llevado a una exploración quirúrgica de cuello en agosto de 1984, encontrándose un n.º dulo paratiroideo de 3 x 3 x 3.5 centímetros de diámetro, de 18 gramos de peso, de color blanquecino, de bordes bien definidos e independiente del tiroides. La patología del n.º dulo correspondió a adenoma paratiroideo de células claras con la observación de que requería vigilancia estricta, por la llamativa presencia de mitosis y de permeación capsular. Al sexto día postoperatorio las calcemias descendieron a 2.5 mmol/L.

El paciente sólo regresó a control en agosto de 1988 consultando nuevamente por dolor en ambas fosas ilíacas, en pelvis y en columna lumbar, de 15 días de evolución. No tenía síntomas de síndrome hipercatabólico ni organomegálico. Se encontró un paciente emaciado, con tensión arterial de 150/90 y en el cuello presentaba una masa dura, indolora, de un centímetro de diámetro que hacía cuerpo con el lóbulo izquierdo de la tiroides. En ambos triángulos cervicales anteriores se encontraron adenopatías cauchosas y móviles, además había dolor a la palpación en columna lumbar y pelvis. En ese momento, la gammagrafía de tiroides con ^{131}I mostró un área no captante de bordes bien definidos en el tercio medio, porción externa, del lóbulo izquierdo. La gammagrafía ósea con MDP99m Tecnecio fue compatible con el diagnóstico de hiperparatiroidismo (Figura 2). En la escanografía con contraste del cuello se encontró aumento del lóbulo izquierdo del tiroides con dos n.º dulos dentro de su parénquima, el mayor de 1.5 centímetros de diámetro. En la radiografía de tórax se observaron múltiples imágenes nodulares de contornos bien definidos en ambos campos pulmonares, con densidad de tejidos blandos; además masas adyacentes al segundo y sexto arcos costales derechos, y en los arcos costales izquierdos: erosión de la cortical del segundo e imagen osteolítica con expansión de la cortical del octavo. En el perfil bioquímico óseo se encontró una calcemia de 3.85 mmol/L, un fósforo sérico de 2.4 mg/dl y una fosfatasa alcalina de 250 U/L (valor de referencia de 60 -170 U/L); en esta ocasión tampoco se midieron los niveles séricos de PTH. Con diagnóstico de CP se realizó una reexploración cervical encontrándose un n.º dulo de 1.5 centímetros de diámetro, en el lóbulo tiroideo izquierdo, por lo que se le practicó una tiroidectomía total, preservando sólo la paratiroides inferior derecha. En el estudio anatomopatológico se encontraron dos nodulaciones en el lóbulo izquierdo del tiroides, de 2.2 y 1.1 centímetros de diámetro mayor; tres en el lóbulo derecho, de 1.7, 1.3 y 0.8 centímetros de diámetro mayor, y uno en el istmo. El estudio histológico

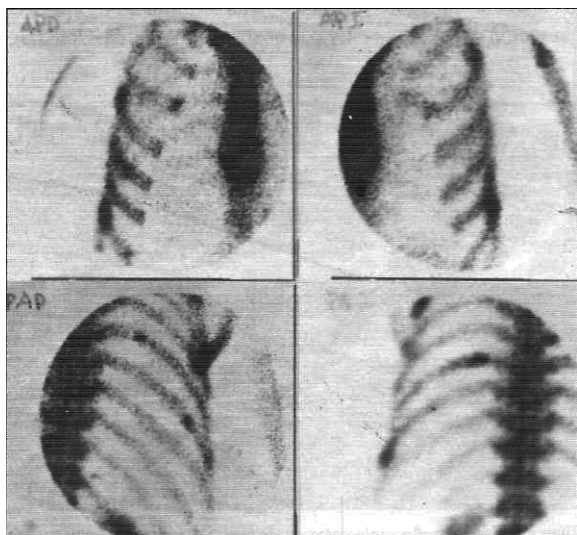


Figura 1. Gammagrafía ósea con MDP99m Tecnecio que muestra múltiples áreas de hipercaptación del radiofármaco en arcos costales en el paciente de 49 años con carcinoma de paratiroides metastásico (caso 1).

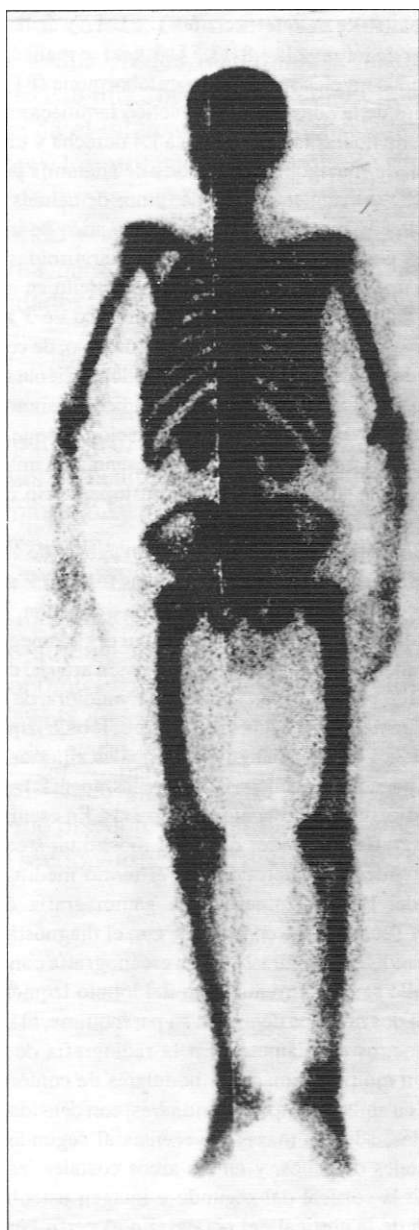


Figura 2. Gamagrafía ósea con $MDP^{99m}Tc$ que muestra hipercaptación generalizada del radiofármaco, en el paciente de 49 años con carcinoma paratiroideo (caso 1); cuatro años después de lo mostrado en la Figura 1.

demostró un bocio coloide nodular en ambos lóbulos tiroideos y un CP en el istmo, este estaba constituido por células redondeadas u ovoides, de núcleos redondos discretamente lobulados, algunos con nucléolos prominentes y otros con marginación de la cromatina; había muy ocasionales mitosis. La neoplasia paratiroidea contenía extensas áreas de células claras, en medio de bandas gruesas de tejido fibroso, que invadían la cápsula, los vasos sanguíneos y el tejido tiroideo de

la periferia. En esta ocasión las calcemias también descendieron hasta 2.5 mmol/L al cuarto día postoperatorio, elevándose en los siguientes días hasta 3.55 mmol/L.

Considerando que el paciente tenía un CP metastásico y funcional, se tomó la decisión de intentar manejo sistémico con quimioterapia. Así, en septiembre de 1988 se iniciaron ciclos cada cuatro semanas de ciclofosfamida, 5 fluoracilo, DTIC y dexametasona; adicionalmente en octubre del mismo año recibió radioterapia paliativa en columna lumbar. Luego del cuarto ciclo de quimioterapia el paciente falleció, la última determinación de la calcemia fue de 3.05 mmol/L.

Caso 2. Paciente de sexo femenino de 41 años que participó en un programa de chequeo médico general por cefalea frontooccipital de un año de evolución, al interrogatorio refirió además dolores tipo cólico pieloureterales derechos de igual tiempo de evolución. Al examen físico todo era normal, no se palparon masas cervicales. En la evaluación paraclínica se le encontró una calcemia de 4.05 mmol/L e imágenes cállicas en riñon derecho. Con diagnóstico de hiperparatiroidismo se inició el estudio con gammagrafías de tiroides con ^{131}I y de paratiroides con ^{99m}Tc y ^{201}Ga mediante la técnica de sustracción de imágenes, ambos estudios fueron normales. También se le realizó una gammagrafía ósea con $MDP^{99m}Tc$ que mostró aumento de la captación en las regiones corticales de los huesos largos, especialmente en miembros inferiores. Una escanografía computarizada de cuello demostró una masa oval de 12.4 x 9.7 x 28.0 milímetros hacia el polo inferior del lóbulo izquierdo de la tiroides, sugestiva de un AP (Figura 3). Una segunda determinación de la calcemia se encontró en 4.1 mmol/L (con albúmina sérica de 4.7 g/L), fosfatas alcalinas de 89 U/L (valor de referencia 60-170 U/L) y PTH sérica de 6.6 ng/mL (valor de referencia 0.4-0.9 ng/mL). En la evaluación gammagráfica renal se obtuvo una curva de excreción derecha sugestiva de obstrucción parcial. Con diag-

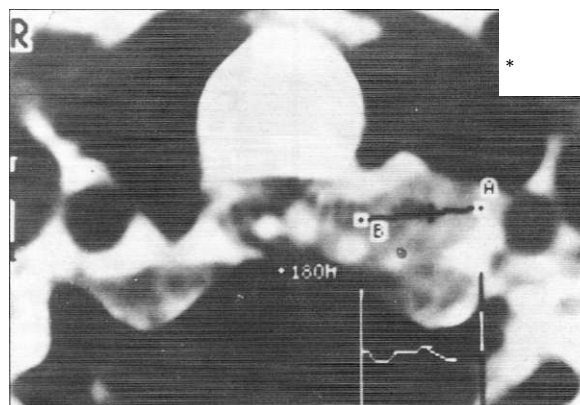


Figura 3. Escanografía computarizada de cuello con contraste que muestra una masa oval de 12.4 x 9.7 x 28.0 milímetros, hacia el polo inferior del lóbulo tiroideo izquierdo (señalada con el diámetro A-B); correspondiente al carcinoma paratiroideo de la paciente de 41 años (caso 2).

nóstico de hiperparatiroidismo debido a un AP, fue llevada a exploración quirúrgica cervical. Se encontró en la porción posterior del tercio superior del lóbulo izquierdo del tiroides, una masa de aspecto maligno; además sólo se observó con claridad la paratiroides inferior derecha y la tiroides era sugestiva de bocio. Se le realizó una lobectomía tiroidea izquierda con istmectomía. El estudio de patología demostró en la tiroides, bocio coloide nodular y neoplasia maligna paratiroides rodeada parcialmente de una cápsula de tejido conectivo denso. Esta estaba constituida por células redondas con citoplasma escaso, tenuemente eosinófilo y vacuolado; los núcleos eran redondos u ovales con cromatina densa o gruesamente granular y había ocasionales mitosis. La neoplasia tenía un patrón trabecular fácil de demostrar con las coloraciones de hierro y tricrómico, y se extendía por fuera de la cápsula hacia el tiroides y el tejido graso circundante; se demostró también invasión vascular. Los estudios de inmunohistoquímica fueron positivos para cromogranina y negativos para calcitonina. No se realizaron para PTH, ni para tiroglobulina. La paciente evolucionó satisfactoriamente en el postoperatorio y aunque presentó signos claros de hipocalcemia a las 48 horas, mantuvo normales los niveles de calcio sérico; estos fueron estrictamente vigilados, para mantenerlos alrededor de 2.15 mmol/L, para lo cual no requirió aporte adicional de calcio. Los datos de calcio y PTH séricos de los seis primeros meses postoperatorios se presentan en la Tabla 1.

Tabla 1. Evolución metabólica en los seis primeros meses post-tratamiento.

	Calcio sérico mmol/L	PTH sérica ng/dL
10-11-88	2.45	1.4*
06-12-88	2.06	-
26-01-89	-	>10**
23-05-89	2.40	10**
* Normal 0.4 a 0.9, ** Normal 0 a 27.		

Un mes después de la cirugía fue evaluada por un grupo diferente al nuestro, que decidió realizar cobaltoterapia cervical; ésta se llevó a cabo sin complicaciones. En la evolución clínica y bioquímica de la paciente en los 12 meses siguientes no se ha detectado recidiva tumoral local ni sistémica. Adicionalmente al año de la cirugía cervical se le realizó litotripsia extracorpórea, que fue exitosa. El control de la curva de excreción renal por medicina nuclear fue normal, desapareciendo el patrón de obstrucción parcial en el árbol urinario derecho.

DISCUSION

El CP es una entidad rara (4,12), responsable de menos del 5% de los hiperparatiroidismos (1-11). En general se acepta

que estas neoplasias son funcionantes, producen y secretan PTH, por lo que casi siempre se acompañan de hipercalcemia (12); sólo se han informado unos cuantos casos no funcionantes (4, 9, 12, 13). Además es un tumor de crecimiento lento pero progresivo, con tendencia a la invasión local (14,15).

Los CP poseen una distribución por sexos de un hombre a 0.8-2 mujeres (4, 6, 8, 10-12, 16-18), a diferencia de los AP que predominan en las mujeres 3 a 1 (6, 14). Así mismo, se consideran como neoplasias de la tercera a la sexta décadas de la vida (6, 8,11, 12); a diferencia de los hiperparatiroidismos benignos que se presentan hasta en 5% de las mujeres que se encuentran de la sexta década de la vida en adelante; o sea que los CP son causa de hiperparatiroidismos que aparecen una década antes que los debidos a entidades benignas (10, 17). Desde el punto de vista clínico, es sugestivo de CP la presencia de una masa cervical anterolateral especialmente en hombres (6); ya que esta se encuentra en 32 a 64% de los casos (6, 8,9,11,13,14-16,19) y sólo en menos de 10% de los AP (19).

Bioquímicamente la entidad se manifiesta como un hiperparatiroidismo, la mayoría de las veces con hipercalcemias severas -mayores de 3.25 a 3.5 mmol/L, en 39 a 75% de los casos (20); valores también observados en menos de 10% de los hiperparatiroidismos benignos(20). Los síntomas sistémicos del CP son inespecíficos y secundarios a la hipercalcemia, además puede haber dolor óseo, osteoporosis y osteítis fibrosa quística. Esta última es muy frecuente en el CP presentándose en 46 a 73% de los casos, en contraposición sólo se presenta en 8 a 10% de los hiperparatiroidismos benignos. De otro lado, los síntomas por los que consulta el paciente, pueden ser debidos a una pieloureterolitiasis, la cual ocurre en 30% de los casos; a trastornos gastrointestinales por enfermedad acidopéptica, constipación o pancreatitis; y/o a síndromes depresivos (4, 8, 9, 11, 14, 15). La coexistencia de las manifestaciones renales y óseas se presenta hasta en 25% de los casos (15-17). En los casos que hemos presentado, sólo uno tenía masa palpable y ambos cursaron con hipercalcemias severas.

Curiosamente, tanto las lesiones asociadas a hiperparatiroidismos benignos como el CP usualmente comprometen las paratiroides inferiores, con ligero predominio de la izquierda (8,11,14); hallazgo similar encontramos nosotros. En la evolución de la enfermedad existen otras tres características que sirven para su sospecha clínica. En primer lugar el compromiso de los nervios laríngeos recurrentes con su consecuente parálisis de las cuerdas vocales, de ahí que este síntoma en presencia de una hipercalcemia, obliga a descartar un CP (4, 13, 15). El segundo aspecto es la recurrencia postoperatoria tardía de la hipercalcemia (4) o sea aquella que aparece luego del primer año de la cirugía (21); a diferencia de la recurrencia temprana que es más frecuente en la hiperplasia de células principales, en la extirpación parcial del tejido anormal o en los raros casos en que se reseca un solo adenoma en presencia de una hiperplasia adenomatosa (12,22). Por último la recidiva local de un tumor paratiroides, más si la masa está adherida

a las estructuras de su periferia, es una de las claves diagnósticas más importantes para sospechar un CP (6,12,13,16). En el primero de nuestros pacientes, la recurrencia de la masa cervical en presencia de hipercalcemia severa fue el hecho que más aumentó la sospecha de CP; en el segundo el diagnóstico de CP se sospechó en cirugía por el aspecto de la masa y se confirmó por histología de luz e inmunohistoquímica.

El diagnóstico histológico de CP a menudo es difícil (4, 6, 12, 13), ya que sólo se aceptan tres criterios para definir la malignidad: 1) aumento del número de mitosis en las células parenquimatosas, 2) invasión de estructuras contiguas -cápsula y/o vasos sanguíneos-, y 3) metástasis linfáticas o hematógenas (8,12, 17). No obstante lo estricto de estos criterios, existen otros dos datos sugestivos de malignidad: el patrón trabecular de la neoplasia y la presencia de gruesas bandas de tejido fibroso en el estudio histológico (6,7,12). Las metástasis más comúnmente se encuentran en los nodulos linfáticos regionales y en los pulmones (6), pero pueden localizarse en adrenales, hígado y huesos (6, 15, 18, 23). La presencia de núcleos atípicos con hipercromasia y pleomorfismo, no son característicos del CP puesto que son de común observación en los AP (12, 13, 24); en cambio las mitosis, sólo rara vez se encuentran en hiperplasias y AP (25).

La presencia de un CP no excluye que concomitantemente se pueda observar una hiperplasia o un adenoma (4, 5, 9, 17, 26-34), así mismo hay informes de remoción exitosa de AP seguida años después de la aparición de un CP (5, 31). Todo esto ha permitido plantear como hipótesis, que los CP se originan en una hiperplasia o en un AP (12). Algunos tumores de tiroides y timo, y metastásicos de riñón y bronquios, pueden semejar histológicamente al CP (14); por esto es necesario realizar estudios inmunohistoquímicos, técnica mediante la cual se confirma que sólo el CP es productor de PTH y no de otros compuestos como la calcitonina y la tiroglobulina (9, 11).

De nuestros pacientes, uno fue diagnosticado inicialmente como un AP y aunque se advirtió que debía vigilarse porque existía la posibilidad de estar ante un CP, el paciente sólo consultó cuando tuvo la recurrencia y ya tenía metástasis locales y sistémicas. Esto no es raro en el CP, ya que a menudo el primer diagnóstico es de AP y sólo al hacerse manifiesta la recidiva local y las metástasis se hace el diagnóstico de CP (14). Cabe preguntarse si estos casos, como el nuestro, son desde el comienzo verdaderos CP. La presencia de mitosis y la invasión de estructuras vecinas, incluyendo vasos sanguíneos, tiroides y tejido graso, se observaron en los dos casos que presentamos; adicionalmente el primero tuvo metástasis pulmonares y óseas. En ambos casos se encontraron también bandas gruesas de tejido fibroso y atipias nucleares, y en el segundo se observó la típica disposición trabecular de las células neoplásicas.

Cuando se sospecha un CP deben intentarse estudios de localización, aunque usualmente fallan. Estos se inician con los métodos no invasivos como la escanografía computarizada

de cuello con contraste, el ultrasonido cervical de alta resolución y la gammagrafía cervical de sustracción de imágenes con ^{201}Tl - $^{99\text{m}}\text{Tc}$ (9, 15, 35). Si con los métodos no invasivos no se localiza la lesión, algunos grupos sugieren realizar angiografía selectiva o cateterización venosa selectiva con medición de gradientes de PTH inmunorreactiva (9, 36). De todos estos métodos en nuestros dos pacientes utilizamos la escanografía computarizada de cuello con contraste y en ambos casos por medio de ella se localizó la lesión; además en la segunda paciente realizamos una gammagrafía cervical por sustracción de imágenes pero no se observó la tumoración. Como marcador serológico del CP se ha informado que estos pacientes, a diferencia de los que cursan con hiperparatiroidismos benignos, pueden tener elevaciones de las subunidades alfa y beta de la gonadotropina coriónica (37); nosotros no lo investigamos en los pacientes presentados.

Respecto al manejo del CP es obvio que el objetivo primordial es la remoción de la neoplasia, lo que a su vez conduce al control de la hipercalcemia. Es más, si no se remueve el tejido neoplásico, el manejo médico de la hipercalcemia es difícil y sólo se obtienen respuestas transitorias (12). En general se puede afirmar que la remoción quirúrgica del CP es el tratamiento de elección y el principal factor pronóstico de la entidad (10, 11, 14, 18, 32, 38). En cuanto al manejo médico de la hipercalcemia por CP, aparte de la clásica movilización corporal asociada a solución salina, furosemida y fosfatos en bajas dosis por cortos períodos (12, 14, 17, 33, 39), se ha utilizado la mitramicina (40), la calcitonina (9, 14, 41-13) y los estrógenos (14, 44, 45); la utilidad de estos últimos compuestos ha sido controvertida. Los glucocorticoides sólo se han utilizado en protocolos de quimioterapia mixta y no dentro del manejo básico de la hipercalcemia por CP, ya que es bien conocido que el beneficio de estos esteroides como hipocalcémiantes sólo ha sido demostrada en neoplasias hematológicas y en un subgrupo de carcinoma de mama (39).

En relación con el procedimiento quirúrgico se ha afirmado que requiere de un cirujano experimentado y paciente, que realice una disección sistemática de la región cervical basado en claros conceptos embriológicos y anatómicos, y que sepa mantener el campo quirúrgico con poca sangre (46). Respecto a la técnica, se recomienda una resección en bloque de la lesión primaria, la cual se reconoce porque generalmente tiene un aspecto grisáceo con textura firme independientemente de que esté o no adherida al tejido circundante (11); ocasionalmente la lesión es quística (9, 46). La resección en bloque debe incluir todas las estructuras que involucre el tumor (8, 9, 10-12, 14,18), aún el nervio laríngeo recurrente si está comprometido (11, 14). Debe enfatizarse que la extensión de la cirugía la determina el cirujano teniendo en cuenta sólo el aspecto macroscópico del tumor, ya que el diagnóstico histológico por biopsia de congelación es muy difícil (11). También es importante tener especial cuidado en no romper la cápsula tumoral para evitar la diseminación de células malignas, responsables de las recidivas locales (1,11,12,38). Exis-

te discusión respecto a la necesidad de realizar rutinariamente hemitiroidectomía ipsilateral a la lesión y disecciones radicales del cuello (8, 11, 12, 14), ya que con estos procedimientos no se aumenta la sobrevida de los pacientes pero sí su morbilidad que incluye alteraciones estéticas (8, 11). Se recomienda revisar los ganglios de la hendidura traqueoesofágica, donde pueden originarse recidivas (11, 12). En caso de recurrencias locales, estas se tratan preferentemente con cirugía (12). Finalmente, no conviene resear las paratiroides de aspecto normal, ya que este procedimiento no corrige la hipercalcemia pero sí aumenta el riesgo de causar un hipoparatiroidismo definitivo (46).

En los pacientes que presentamos, la conducta quirúrgica fue determinada por el aspecto macroscópico de las lesiones. En el primero, inicialmente sólo se realizó nodulectomía y luego tiroidectomía total con resección de dos glándulas paratiroides por sospecha de compromiso tumoral; no se intentó manejo quirúrgico de las metástasis pulmonares y óseas debido al avanzado estado de la enfermedad. En el segundo caso se realizó paratiroidectomía inferior izquierda con hemitiroidectomía ipsilateral e istmectomía.

En CP se han utilizado otros tratamientos no quirúrgicos como la quimioterapia y la radioterapia, en ambos casos la respuesta en general ha sido desalentadora (9, 15). Los agentes quimioterapéuticos de los que se tienen informes son: adriamicina (9), vincristina (9), ciclofosfamida (9), actinomicina D (9), 5 fluorouracilo (9), metil CCNV (47) y decarbazina (48, 49); con estos compuestos sólo hay tres casos en que se relatan éxitos (47-49). En relación con la radioterapia el beneficio es escaso (4, 14, 25, 48), y su uso actual es sólo paliativo (9).

En cuanto al pronóstico, se acepta en general que los pacientes con CP funcionantes tienen una sobrevida prolongada (12), hay informes con mortalidades de menos de 50% a los cinco años (4, 5, 6, 12, 35).

La muerte usualmente es secundaria a complicaciones cardíacas y renales de la hipercalcemia (6, 9, 11, 12, 14, 23, 28, 42), y rara vez es debida a la invasión local y/o a lesiones metastásicas (9). Luego de la cirugía inicial hasta 65% de los pacientes presentan recurrencias cervicales (6, 12), las cuales rara vez son curables (4, 17). Tanto la recidiva local como las metástasis son de manejo preferencialmente quirúrgico (4, 11, 14, 15, 18, 28), aún cuando los episodios de recidiva sean repetitivos (14). Cuando las metástasis a distancia son múltiples, tanto el tipo de tratamiento como el pronóstico son inciertos (14), un ejemplo de esto es nuestro primer caso. En general se acepta que las recurrencias se presentan en los tres primeros años postcirugía y que entre más temprana sea la recurrencia, más agresivo es el tumor (15).

Guillermo Latorre
Jorge García
Julián Castelblanco

SUMMARY

Parathyroid carcinoma as a cause of primary hyperparathyroidism is rare. Only 0.5 to 5.0% of all cases are due to this entity. For this reason it has been recommended to report all cases. This paper reports two patients seen at the Hospital Militar Central of Bogotá, Colombia.

REFERENCIAS

1. Cope O, Nardi GL, Castleman B. Carcinoma of the parathyroid glands: 4 cases among 148 patients with hyperparathyroidism. *Ann Surg* 1953; **138**:661-671.
2. Tange JD. Carcinoma of the parathyroid. *Br J Surg* 1958; **46**:254-258.
3. Pyrah LN, Hodgkinson A, Anderson CK. Primary hyperparathyroidism. *Br J Surg* 1966; **53**: 295-316.
4. Holmes EC, Morton DL, Ketcham AS. Parathyroid carcinoma: a collective review. *Ann Surg* 1969; **169**: 631-640.
5. Gittler RD, Maier H. Carcinoma of the parathyroid. *Arch Intern Med* 1972; **130**: 413-418.
6. Schantz A, Castleman B. Parathyroid carcinoma -a study of 70 cases-. *Cancer* 1973; **31**: 600-605.
7. Kay S. The abnormal parathyroid. *Hum Pathol* 1976; **7**:127-138.
8. Jarman WT, Myers RT, Marshall RB. Carcinoma of the parathyroid. *Arch Surg* 1978; **113**:123-125.
9. Anderson BJ, Samaan NA, Vassilopoulou-Sellin R, Ordoñez NG, Heckey RC. Parathyroid carcinoma: features and difficulties in diagnosis and management. *Surgery* 1983; **94**: 906-915.
10. Fujimoto Y, Obara T, Ito Y, et al. Surgical treatment of ten cases of parathyroid carcinoma: importance of an initial en bloc tumor resection. *World J Surg* 1984; **8**: 392-400.
11. Conh K, Silverman M, Corrado J, Sedgewick C. Parathyroid carcinoma: the Lahey Clinic experience. *Surgery* 1985; **98**: 1095- 1100.
12. Aldinger KA, Hickey RC, Ibañez ML, Samaan NA. Parathyroid carcinoma: a clinical study of seven cases of functioning and two cases of non functioning parathyroid cancer. *Cancer* 1982; **49**: 388- 397.
13. Altenahr E, Salger W. Light and electron microscopy of parathyroid carcinoma: report of three cases. *Virchows Arch (Pathol Anat)* 1973; **360**:107-122.
14. Flye M, Brennan M. Surgical resection of metastatic parathyroid carcinoma. *Ann Surg* 1981; **193**:425-135.
15. Fujimoto Y, Obara T. How to recognize and treat parathyroid carcinoma. *Surg Clin NA* 1987; **67**: 343-357.
16. Pollack S, Goldin RR, Cohen M. Parathyroid carcinoma: a report of two cases and a review of the literature. *Arch Intern Med* 1961; **108**: 139-142.
17. Shane E, Bilezikian JP. Parathyroid carcinoma: a review of 62 patients. *Endocr Rev* 1982; **3**: 218-226.
18. Wang C-A, Gaz RD. Natural history of parathyroid carcinoma: Diagnosis, treatment and results. *Am J Surg* 1985; **149**: 522-527.
19. Mansour KA, Letton AH. Adenocarcinoma of the parathyroid gland: review of the literature and report of one case. *Am Surg* 1967; **33**: 378-381.
20. Latimer RG, Jackson HM, Lindsay AE, Carlquist JH. Carcinoma of the parathyroid gland revisited. *Am Surg* 1968; **34**: 442-449.
21. Lafferty FW, Hubay CA. Primary Hyperparathyroidism. *Arch Intern Med* 1989; **149**: 789-796.
22. Haff RC, Ballinger WF. Causes of recurrent hypercalcemia after parathyroidectomy for primary hyperparathyroidism. *Ann Surg* 1971; **173**: 884-891.
23. Rapoport A, Sepp AH, Brown WH. Carcinoma of the parathyroid gland with pulmonary metastases and cardiac death. *Am J Med* 1960; **28**: 443-452.

24. Woolner LB, Keating FR, Block BM. Tumors and hyperplasia of the parathyroid glands: a review of the pathological findings in 140 cases of primary hyperparathyroidism. *Cancer* 1952; **5**: 1069- 1088.
25. Snover DC, Foucar K. Mitotic activity in benign parathyroid gland. *J Clin Pathol* 1981; **75**: 345-347.
26. Mallette LE, Bilezikian JP, Ketcham AS, Aurbach GD. Parathyroid carcinoma infamilial hyperparathyroidism. *Am J Med* 1974; **57**: 642-648.
27. Muyarama T, Kawabe K, Tagami M. A case of parathyroid carcinoma concurred with hyperplasia: an electron microscopic study. *J Urol* 1977; **118**:126-127.
28. Gogas J, Kalos A, Skalkeas G. Functioning metastatic parathyroid carcinoma. *Am Surg* 1975; **41**:419-421.
29. Ellis HA, Floyd M, Herbert FK. Recurrent hyperparathyroidism due to parathyroid carcinoma. *J Clin Pathol* 1971; **24**: 596-602.
30. Golden A, Canary JJ, Kerwin DM. Concurrence of hyperplasia and neoplasia of the parathyroid gland. *Am J Med* 1965; **38**: 562- 578.
31. Davies DR, Dent CE, Ives DR. Successful removal of single metastasis in recurrent parathyroid carcinoma. *Br J Med* 1973; **1**: 397-398.
32. Dineen JS, Greenwood RH, Jones JH, Walker DA, Williams ED. Parathyroid carcinoma in familial hyperparathyroidism. *J Clin Pathol* 1977; **30**: 966-975.
33. Desch CE, Arsensis G, Woolf PD, et al. Parathyroid hyperplasia and carcinoma within one gland. *Am J Med* 1984; **77**: 131-134.
34. Smith JF, Coombs RRR. Histological diagnosis of carcinoma of the parathyroid gland. *J Clin Pathol* 1984; **37**: 1370-1378.
35. Barnes B, Cope O. Carcinoma of the parathyroid glands: report of ten cases with endocrine function. *JAMA* 1961; **178**: 556-559.
36. Krudy AG, Doppman JL, Marx SJ, et al. Radiographic findings in recurrent parathyroid carcinoma. *Radiology* 1982; **142**: 625-629.
37. Stock JL, Weintraub BD, Rosen SW, et al. Human chorionic gonadotropin subunit measurement in primary hyperparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 1982; **54**: 57-63.
38. Barnes BA, Cope O. Carcinoma of the parathyroid glands: report of 10 cases with endocrine function. *JAMA* 1961; **178**: 556- 559.
39. Neer RM, Potts JT Jr. Medical management of hiperparathyroidism and hypercalcemia. En: DeGroot KB, Besser GM, Marshall JC , et al (eds.):*Endocrinology*, 2a. Ed, W.B. Saunders Co: Philadelphia, 1989; **2**: 1002-1012.
40. Singer FR, Neer RM, Murray TM, et al. Mithramycin treatment of intractable hypercalcemia due to parathyroid carcinoma. *N Engl J Med* 1970; **283**: 634-636.
41. Pak CY, Wilk MR, Smith GW, Bartter FC. Treatment with thyrocalcitonin of the hypercalcemia of parathyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metabol* 1968; **28**:1657-1660.
42. Au WYW. Calcitonin treatment of hypercalcemia due to parathyroid carcinoma: synergistic effect of prednisone on long term tretment of hypercalcemia. *Arch Intern Med* 1975; **135**: 1594- 1597.
43. Hill CS Jr, Ouais SG, Leiser AE. Long term administration of calcitonina for hypercalcemia secondary to teccurrent parathyroid carcinoma. *Cancer* 1972; **29**:1016-1020.
44. Sigurdsson G, Woodhouse NJ, Taylor S, Joplin GF. Stilboestrol diphasate in hypercalcemia due to parathyroid carcinoma. *Br Med J* 1973; **1**:27-28.
45. Geopfert H, Smart CR, Rochlin DB. Metastatic parathyroid carcinoma and hormonal chemotherapy: case report and response to hexestrol. *Ann Surg* 1966; **164**: 917-920.
46. Cohn KH, Silen W. Lessons of parathyroid reoperations. *Am J Surg* 1982;**144**:511-517.
47. Chahinian AP, Holland JF, Nieburgs HE, et al. Case report. Metastatic nonfunctioning parathyroid carcinoma: ultra estructural evidence of secretory granules and response to chemotherapy. *Am J Med Sci* 1981; **282**: 80-84.
48. Bukowski RM, Sheeler L, Cunningham J, Esselstyn C. Successful combination chemotherapy for metastatic parathyroid carcinoma. *Arch Intern Med* 1984; **144**: 399-400.
49. Calandre DB, Cheffec G, Foy BK, et al. Parathyroid carcinoma. Biochemical and pathologic response to DHC. *Surgery* 1984; **96**: 1132-1137.

Dr. Guillermo Latorre Sierra, Internista Residente V Endocrinología; Dr. Jorge García Linares, Especialista Endocrinología; Dr. Julián Castelblanco Sierra, Especialista Cirugía General; Hospital Militar Central, Bogotá.

Solicitud de separatas al Dr. Latorre.

INFECCION POR HTLV-I, LEUCEMIA DE CELULAS T DEL ADULTO Y FACTOR CON ACTIVIDAD DE PARATHORMONA

La infección por el virus linfotrópico humano tipo I (HTLV-I) se ha asociado a la paraparesia espástica tropical (PET) y a la leucemia/linfoma de células T del adulto (ATL). Recientemente se demostró que los desórdenes del metabolismo del calcio que acompañan la ATL son debidos a la secreción de un factor con actividad de parathormona producido por los linfocitos infectados por el HTLV-I. Se presenta el caso de una paciente con anticuerpos contra el HTLV-I, anormalidades en el metabolismo del calcio y con parámetros que la clasifican en uno de los subtipos de ATL.

INTRODUCCION

Los retrovirus son virus RNA, que poseen una transcriptasa reversa la cual "retrotranscribe" el RNA viral en el DNA de las células blanco. Comprenden tres familias: a) *Espumavirinae*, de los cuales no se conoce enfermedad asociada con la infección; b) *Lentivirinae* (lentivirus). En humanos esta familia está representada por el HIV-1 y HIV-2 (virus de la inmunodeficiencia humana tipos 1 y 2); c) *Oncornavirinae*. Al Dr. R. Gallo (1) se le atribuyó el descubrimiento en 1980 en un caso de linfoma cutáneo de células T del primer retrovirus humano. Este retrovirus fue llamado virus T-linfotrópico humano-I (HTLV-I).

Desde entonces la familia de retrovirus humanos se ha expandido hasta incluir los siguientes: HTLV-I, HTLV-II, HIV-1, HIV-2 y HTLV-V (2). Mediante estudios seroepide-

miológicos, se ha demostrado claramente la asociación entre HTLV-I y entidades patológicas como la Paraparesia Espástica Tropical (PET) o Mielopatía Asociada con HTLV-I (HAM) (3-5). Algunas poblaciones de la Costa Pacífica colombiana son endémicas para PET (6-8).

La leucemia/linfoma de células T del adulto (ATL) fue reconocida como una nueva enfermedad en 1977 por el Dr. K. Takatsuki (9) y en 1981 el Dr. H. Hinuma (10) demostró la asociación entre la ATL y el HTLV-I. El Dr. M. Yoshida (9) demostró en la ATL la presencia de un retrovirus, el cual probablemente causaba la enfermedad y lo llamó ATL (virus de la leucemia de células T del adulto). En 1983 se demostró que la ATL y el HTLV-I eran el mismo virus. La ATL es endémica en ciertas áreas de Japón (10-11), mientras que en Colombia hay pocos estudios epidemiológicos (12-15).

En esta publicación se presenta el caso de una paciente, quien tiene anticuerpos para HTLV-I, parámetros para clasificarse en uno de los subtipos de ATL y alteraciones en el metabolismo del calcio que pueden ser atribuidos a la secreción de una sustancia con actividad de hormona paratiroidea.

Recientemente se ha demostrado la secreción de una sustancia con actividad similar a la hormona paratiroidea en linfocitos infectados por HTLV-I, siendo esta la explicación para las anomalías del metabolismo del calcio encontradas en algunos pacientes con ATL (16-18).

Presentación del caso

MC, HC No. 871189, paciente de 60 años, de raza negra, originaria de Puerto Tejada (Cauca) y procedente de Cali (Valle), quien ha sido evaluada en la Consulta Externa del Hospital Universitario del Valle (HUV) desde abril 1987, hasta la fecha (enero, 1990). Inicialmente consultó por dificultad para la marcha, cefaleas y parestesias en miembros inferiores. Al examen físico de ingreso se evidenció: dolor al palpar el cráneo, escoliosis lumbar derecha, hepatomegalia palpable a 6 cm debajo del reborde costal derecho, con borde liso indoloro, disestesias en los miembros inferiores, debilidad de miembros inferiores de predominio proximal y marcha de "pato".

No se encontraron adenopatías, esplenomegalia ni otras anomalías neuromusculares. Los antecedentes familiares fueron negativos. Los antecedentes personales sólo fueron positivos para úlcera gástrica penetrada a páncreas en 1984, por lo que se le realizó un Billroth I.

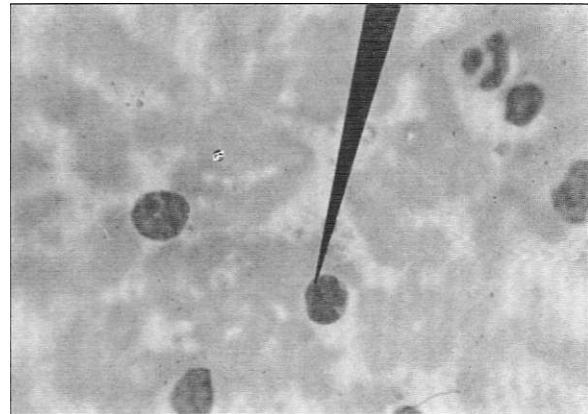


Figura 1. Se señala un linfocito que presenta su núcleo Indentado (lobulado).

La paciente, ni su familia han visitado la Costa Pacífica colombiana (zona endémica para HTLV-I). No tiene historia de transfusiones. Debido al trastorno de la marcha se practicó serología para HTLV-I encontrándose títulos positivos por el método ELISA. La electromiografía y las velocidades de conducción motora de los miembros inferiores fueron normales.

Los hemogramas seriados (desde abril, 1987 hasta diciembre, 1989) mostraron linfocitosis relativa (Tabla 1) y el extendido periférico mostró linfocitos anormales con núcleos lobulados o bidentados (Figura 1) similares a los descritos en ATL (9, 19). La médula ósea fue normal (aspirado y biopsia). La bioquímica sanguínea mostró glicemias, creatininas, ácido úrico y bilirrubinas normales.

La deshidrogenasa láctica (LDH) fue de 875 mg%, o sea casi el doble de lo normal (normal hasta 460); la creatinofosfoquinasa (CPK) fue de 372 mg% (normal hasta 170). La Tabla 2 muestra los valores seriados de las proteínas, la calcemia y la fosfatemia. La reabsorción tubular de fosfato fue de 75%.

Una escanografía de abdomen (Figura 2) demostró discreto aumento del hígado en su lóbulo izquierdo y reemplazo de los músculos paravertebrales por una densidad que corresponde a grasa. No se evidenciaron adenopatías. La serie de cráneo (Figura 3) mostró la típica imagen de "sal y pimienta". Las radiografías de mano (Figura 4) evidenciaron aumento de la reabsorción ósea. Las radiografías de mandíbula demuestran

Tabla 1. Hemogramas Seriados

Fecha	Hemoglobina (g %)	Hematocrito (%)	Leucocitos	Neutrófilos	Eosinófilos	Linfocitos	Monocitos	Linfocitos Lobulados (ATL)	Plaquetas
04/87	14.0	43	4.150	29	27	41	2	1	N
03/88	14.8	44	5.650	29	3	65	3	3	N
03/89	14.6	45	5.950	30	2	57	10	2	N
12/89	12.9	40	3.600	36	2	60	2	2	N

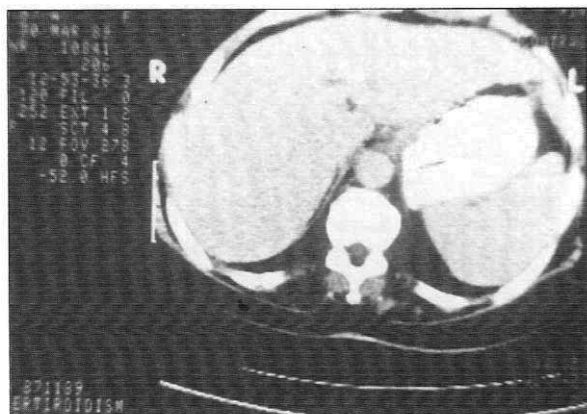


Figura 2A. TAC de abdomen. Se observa leve crecimiento del lóbulo izquierdo del hígado.

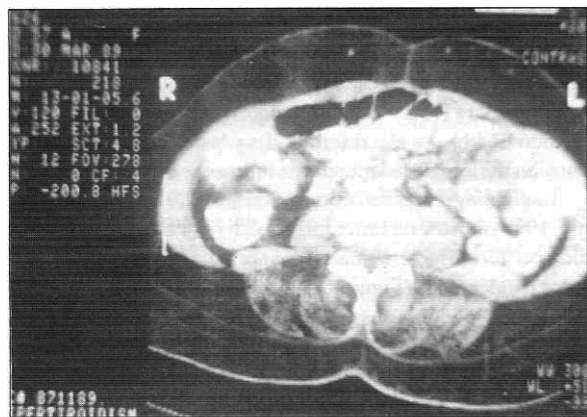


Figura 2B. TAC de abdomen. Los músculos paravertebrales presentan una densidad similar a la que corresponde a la grasa.

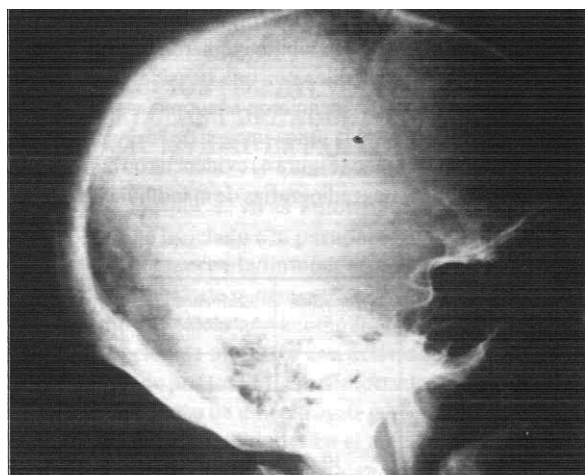


Figura 3. Radiografía lateral de cráneo. Existen las típicas imágenes en sal y pimienta.

Tabla 2. Valores de Proteínas, Calcio y Fósforo.

Fecha	Proteínas totales (6.4-8.3)	Albumina (3.8-5)	Globulina	Calcemia (8.5-10.2)	Fosfatemia (2.5-4.8)
03/88	7.7	3.8	3.9	9.5	3.2
07/88	-	-	-	10.0	3.5
03/89	7.6	3.1	4.5	8.2	2.6
10/89	7.9	3.2	4.2	9.7	3.5

ron reabsorción de la lámina dura de las piezas dentarias (Figura 5). La escanografía cerebral fue normal.

DISCUSION

La ATL ha sido clasificada, de acuerdo con las variaciones clínicas, en cinco subtipos: aguda, crónica, latente (en inglés, smoldering), crisis y linfoma (9, 19-21). La forma aguda es el prototipo de la ATL. Los hallazgos físicos predominantes son: adenopatías generalizadas, hepatomegalia, esplenomegalia y lesiones en piel.

El leucograma varía de 10.000 a 500.000/mm³. Las células leucémicas presentan un núcleo indentado o lúbulado. Se asocia frecuentemente a hipercalcemia. El tiempo de supervivencia varía entre un mes y seis años y la mayoría de las ATL son resistentes a la quimioterapia, los pacientes mueren rápidamente. Las elevaciones de la DHL, la calcemia, las bilirrubinas y el recuento leucocitario alto, indican peor pronóstico. Se considera que la ATL crónica es una forma de leucemia linfocítica crónica de células T (T-CLL) en la cual las células leucémicas contienen el DNA proviral de HTLV-I. En unos pocos pacientes se han encontrado adenopatías y hepatoesplenomegalia. No se asocian a hipercalcemia ni a hiperbilirrubinemia.

La ATL latente (smoldering) se caracteriza por la presencia de pocas células de ATL (0.5 a 3%) en sangre periférica, por una duración prolongada y generalmente porque no se presenta aumento de la LDH, ni del calcio y no se asocia a adenopatías ni a hepatoesplenomegalia. Las crisis en ATL latente o crónica indican la progresión de la enfermedad a la forma aguda de la ATL.

La ATL tipo linfoma se caracteriza por la ausencia de células leucémicas en la sangre periférica; se considera que es una forma de linfoma maligno de células T relacionada con HTLV-I. La biopsia de ganglio linfático muestra la histología de un linfoma no Hodgkin difuso. Con frecuencia se encuentran elevadas la LDH y la calcemia. La mayoría son de mal pronóstico.

Es importante saber que hay muchos pacientes que no se pueden ubicar en estos cinco tipos por presentar un estado transicional (9). Es particularmente difícil diferenciar clara-



Figura 4. En la radiografía de mano se observa un aumento en la reabsorción ósea.

mente una ATL latente (smoldering) de portadores sanos.

El diagnóstico de ATL es usualmente sugerido por las características clínicas y hematológicas y rápidamente confirmado por tener títulos anti-HTLV-I en suero y los marcadores fenotípicos característicos de las células leucémicas (anticuerpos monoclonales).

El seguimiento de la paciente durante casi cuatro años nos ha permitido observar que en sus hemogramas persiste la presencia de linfocitos con núcleo indentado o lobulado en una proporción no mayor de 3%. Morfológicamente son similares a los descritos en los casos de ATL (9, 19) y también se encuentran en los pacientes con PET/HAM (22). Creemos que deberían llamarse linfocitos asociados al HTLV-I.

Al realizar el ajuste de la calcemia con el valor de la albúmina se aprecia que esta paciente ha presentado hipercalcemia leve. Sólo 40 a 50% de pacientes con ATL presentan hipercalcemia (14). Estudios recientes muestran que se presenta hipercalcemia en la mayoría de pacientes con ATL a pesar de ser normocalcémicos; estos pacientes presentan niveles altos de AMP cíclico (adenosinmonofosfato) nefrogénico con concentraciones plasmáticas bajas de hormona parati-

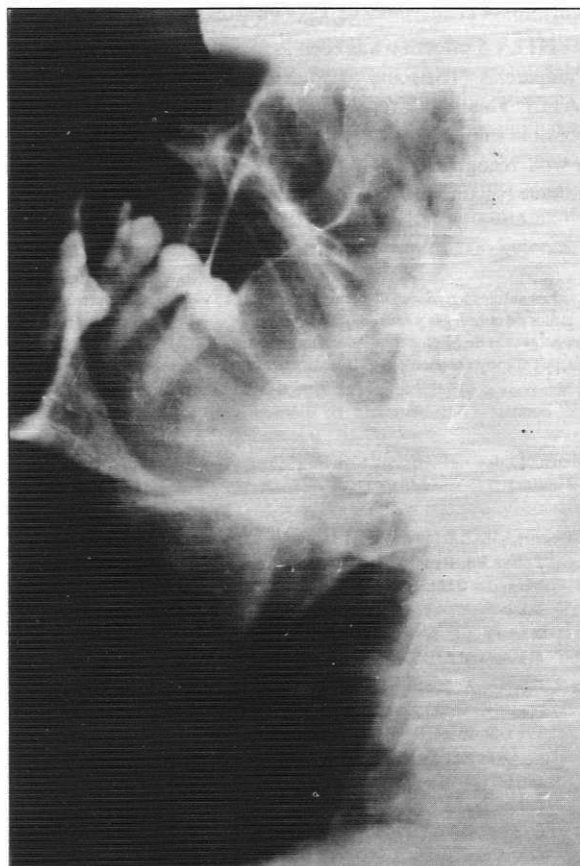


Figura 5. Los RX de mandíbula permiten apreciar la ausencia de la línea dentaria.

roidea y 1.25 (oh)D; se sugiere que la hipercalcemia y la hipercalcemia se desarrollan por un mecanismo similar al observado en hipercalcemia humoral maligna con factores similares a parathormona (16-18).

Otros estudios son consistentes con la posibilidad de la elaboración de factores con actividad de parathormona por las células de ATL, así como de interleukina 1 (18). El cuadro bioquímico y radiológico del presente informe coincide plenamente con los datos citados previamente. El hallazgo escanográfico del reemplazo de los músculos paravertebrales por una densidad similar a la grasa puede explicar el trastorno de la marcha y la elevación de la DHL y la CPK.

El informe de este caso tiene como objeto mostrar una de las manifestaciones clínicas de la infección por HTLV-I. En Colombia, y en especial su Costa Pacífica, la PET/HAM es la manifestación predominante. Se ha demostrado que la infección por el HTLV-I ocurre por 3 vías principales: a) transmisión vertical, de madre a hijos al amamantarlos; b) transmisión horizontal, de hombres a mujeres mediante las relaciones sexuales; c) por transfusiones sanguíneas y jeringas contaminadas (10).

SUMMARY

HTLV-I infection has been associated to Tropical Spastic Paraparesis (TSP) and to adult T cell leukemia-lymphoma (ATL). This paper reports a HTLV-I positive patient with possible smoldering ATL and abnormal calcium metabolism, a well recognised complication of this entity caused by a humoral factor with activity similar to parathyroid hormone.

AGRADECIMIENTOS

Los autores agradecen al doctor Henry Ruiz su valiosa colaboración en los estudios de radiología y escanografías computarizadas y a la Fundación para la Investigación de Mielopatías Asociadas a Retrovirus, MAR, de Cali, Colombia, por el apoyo económico en la realización de los exámenes e interconsultas.

Abraham Blank
Vladimir Zaninovic
Jaime Galindo

REFERENCIAS

1. **Poiesz EJ, Ruscetti FW, Gallo RC, et al.** Isolation of a new type C retrovirus (HTLV) in primary uncultured cells of a patient with Sézary T-cell leukaemia. *Nature* 1981; **294**: 268-271.
2. **Anderson L.** Human retrovirus family: cancer, central nervous system disease and AIDS. *J Natl Cancer Inst* 1988; **80**: 987-989.
3. **Gessain A, Barin F, Vernant JC, et al.** Antibodies to human T lymphotropic virus type I in patients with tropical spastic paraparesis. *Lancet* 1985; **2**: 407-410.
4. **Rodgers-Johnson P, Gajdusek DC, Morgan OST, Zaninovic V.** HTLV-I and HTLV-III antibodies and tropical spastic paraparesis. *Lancet* 1985; **2**: 1247-1248.
5. **Osame M, Usuku K, Izumo S, et al.** HTLV-I associated myelopathy, a new clinical entity. *Lancet* 1986; **2**: 1031-1032.
6. **Zaninovic V, Biojón R, Barreto P.** Paraparesia espástica del Pacífico. *Colombia Med* 1981; **12**: 111-117.
7. **Zaninovic V, Arango C, Biojón R, et al.** Asociación entre la infección por el virus linfotrópico tipo I (HTLV-I) y la paraparesia espástica del Pacífico. *Colombia Med* 1986; **17**: 101-103.
8. **Arango C, Concha M, Zaninovic V, et al.** Epidemiology of tropical spastic paraparesis and associated HTLV-I infection. *Ann Neurol* 1988; **23**: S161-S165.
9. **Takatsuki K.** Adult T-cell leukemia/lymphoma. En: Román GC, Vernant JC, Osame M, (eds), *HTLV-I and the nervous system*. New York, Alan R. Liss Inc, 1988; **53**-64.
10. **Tajima K, Kamura S, Ito S, et al.** Epidemiological features of HTLV-I carriers and incidence of ATL in ATL-endemic island: a report of the community-bases cooperative study in Tshushima, Japan. *In J Cancer* 1987; **40**: 741-746.
11. **The T-and-B cell malignancy study group.** The third nation-wide study on adult T-cell leukemia/lymphoma (ATL) in Japan. Characteristic patterns of HLA antigen and HTLV-I infection in ATL patients and their relatives. *Int J Cancer* 1988; **41**: 505-512.
12. **Duque E, Correa P, Blattner W, et al.** Neoplasias linfoides asociadas a anticuerpos contra el virus humano de linfomas-leucemias de células T en Colombia. *Colombia Med*, 1985; **16**: 4-8.
13. **Ramírez H, Levin A, Blattner WA, Pantoja M, Maloney E, Arisizabal T.** Aspectos epidemiológicos de la infección por virus HTLV-I en localidades del Valle del Cauca y costa del Pacífico. *Colombia Med*, 1988; **19**: 53-57.
14. **Ramírez H, Duque E, Levin A, Blattner W, Pantoja M.** Neoplasias de células T y virus HTLV-I en el suroccidente colombiano. *Colombia Med*, 1989; **20**: 38-41.
15. **Maloney E, Ramírez H, Levin A, Blattner W.** A survey of the human T-cell lymphotropic virus type I (HTLV-I) in south-western Colombia. *Int J Cancer* 1989; **44**: 419-423.
16. **Fukumoto S, Matsumoto T, Ikeda K, et al.** Clinical evaluation of calcium metabolism in adult T-cell leukemia/lymphoma. *Arch Intern Med*, 1988; **148**: 921-925.
17. **Reichel H, Koeffler P, Norman A.** The role of the vitamin D endocrine system in health and disease. *N Engl J Med*, 1989; **320**: 980-991.
18. **Fukumoto S, Matsumoto T, Watanabe T, et al.** Secretion of parathyroid hormone-like activity from human T-cell lymphotropic virus type-I infected lymphocytes. *Cancer Res*, 1989; **49**: 3849-3852.
19. **Kinoshita K, Amagasaki T, Ikeda S, et al.** Preleukemic state of adult T-cell leukemia: abnormal T lymphocytosis induced by human adult T-cell leukemia/lymphoma virus. *Blood* 1985; **66**: 120-127.
20. **Kawano F, Yamaguchi K, Nishimura H, et al.** Variation in the clinical courses of adult T-cell leukemia. *Cancer*, 1985; **55**: 851-856.
21. **Yamaguchi K, Nishimura H, Kohrogi H, et al.** A proposal for smoldering adult T-cell leukemia: a clinicopathologic study of five cases. *Blood* 1983; **62**: 758-766.
22. **Osame M, Igata A, Matsumoto M, et al.** Estudio clínico epidemiológico de la mielopatía asociada al HTLV-I en Japón. En: Zaninovic V. (ed) *Retrovirus humanos*, Feriva Editores, Cali, 1989: 81-86.

Dr. Abraham Blank C.: Residente, Departamento de Medicina Interna, Hospital Universitario del Valle, Cali, Colombia; Dr. Vladimir Zaninovic M.: Profesor titular, Sección de Neurología Clínica, Departamento de Medicina Interna, Facultad de Salud, Universidad del Valle, Cali, Colombia; Dr. Jaime Galindo Q.: Director, Programa de Prevención y Lucha contra el SIDA, Secretaría de Salud Pública Municipal de Cali, Colombia.

Solicitud de separatas al Dr. Blank.

Cartas al editor

LA SUPLENCIA TIROIDEA INCREMENTA LA SECRECIÓN DE HORMONA DE CRECIMIENTO

He tenido la oportunidad de revisar el trabajo titulado: "La suplencia tiroidea incrementa la secreción de hormona de crecimiento en niños con hipotiroidismo subclínico (1). Al respecto me permito expresarle las siguientes observaciones:

1. El tema de "hipotiroidismo subclínico" es muy polémico ya que la mayoría de los investigadores no aceptan la entidad cuando se refiere a sujetos con TSH normal pero que presentan una respuesta "exagerada" a TRH (2). Por lo tanto considero que este diagnóstico no puede ser utilizado como criterio básico de selección, especialmente cuando hay al menos dos pacientes incluidos cuya respuesta (TSH=16 uU/ml a los

30 minutos) es completamente normal. La referencia que dan los autores para interpretar la prueba es de su mismo grupo (3, 4) y no está suficientemente sustentada. La inclusión de un grupo control hubiera despejado en gran parte esta duda.

2. Es bien sabido que la administración de hormonas tiroideas "acelera" el crecimiento aún en sujetos eutiroides pero varios investigadores han demostrado que esto no implica una mayor talla final, y ya hay bastante evidencia en el sentido de que este tipo de tratamiento puede incluso truncar el crecimiento normal, dando lugar a una talla menor de la esperada (2). Ciertamente tres meses no son suficientes para demostrarlo.

Desafortunadamente no se documentó el ritmo de crecimiento en los meses previos a la iniciación de la terapia. Su cálculo teórico, tal como se hizo, no permite comparaciones con el ritmo objetivo observado durante el tratamiento.

3. Los autores anotan en la discusión que el riesgo de una suplencia tiroidea "adecuada" es nulo. Con base en las observaciones anteriores, el término "adecuada" es muy cuestionable en este grupo de niños con "hipotiroidismo subclínico". Se sabe que una terapia tiroidea mal indicada puede conducir, aparte del efecto deletéreo sobre la talla final, a una serie de complicaciones entre las que se destaca la osteoporosis prematura (4).

4. Muy interesantes los hallazgos de la prueba de hipogli-

cemia practicada a estos niños antes y durante la administración de hormonas tiroideas. Por su importancia y las implicaciones que podrían tener, sería interesante conocer en una tabla los resultados de cada paciente en forma individualizada.

Aunque las indicaciones de tratamiento con hormonas tiroideas en niños con baja talla sin hipotiroidismo bien documentado siguen siendo muy cuestionadas, este tipo de estudios orientados a esclarecer qué ocurre con la hormona del crecimiento en estos sujetos bajo diferentes condiciones y estímulos son reveladores.

P. Aschner

REFERENCIAS

1. **Lastra G, Bayona A.** La suplencia tiroidea incrementa la secreción de hormona de crecimiento en niños con hipotiroidismo subclínico. *Acta Med Colomb* 1990; **15**:187-193.
2. **Tabb Moore W, Eastman RC.** Thyroid diseases. En: Tabb Moore W, Eastman RC, eds. *Diagnostic Endocrinology*. Toronto, B.C. Decker Inc; 1990:134-138.
3. **Fisher DA.** Catch-up growth in hypothyroidism. *N Engl J Med* 1988; **318**:632-633.
4. **Ross DS, Neer RM, Ridgway E, et al.** Subclinical hyperthyroidism and reduced bone density as a possible result of prolonged suppression of the pituitary-thyroid axis with L-thyroxine. *Am J Med* 1987; **82**: 1167-1170.

Dr. Pablo Aschner: Profesor de Endocrinología y Medicina Interna, Escuela Militar de Medicina y Universidad Javeriana, Bogotá.

El hipotiroidismo, recientemente se ha demostrado, produce alteración del patrón neurosecretorio de la hormona de crecimiento y disminución de los niveles de somatomedina-C lo cual vendría a explicar la corta estatura, el retardo de maduración esquelética y la corrección a la sustitución con hormona tiroidea. No han sido practicados estudios en hipertiroidismo no tratado, referentes a respuestas secretorias de hormona de crecimiento y niveles de somatomedina-C.

La interpretación de la prueba de respuesta de TSH a TRH se toma arbitrariamente en el trabajo; es bien sabido que en niños, dosis de 7 microgramos de TRH IV producen medidas que oscilan entre 0 a 4.5 mUI/ml a tiempo 0; al tiempo 30 min, medias de 15 mUI/ml con rango entre 7 y 35 a 40 mUI/ml y al tiempo 60min de 10 mUI/ml y rango de 3 a 33 mUI/ml (2).

Se menciona en el trabajo y se generaliza la idea de que como Colombia es un país de bocio endémico "el hipotiroidismo subclínico (HTSC) puede encontrarse igualmente en gran proporción, siendo posible que la baja talla promedio entre nosotros pudiera ser una de las manifestaciones sutiles del HTSC. Si esto fuese cierto dejaría de ser HTSC, pues ya tendría manifestaciones clínicas. Además se ha demostrado que la industrialización del país ha llevado a una mejoría progresiva de los promedios estaturales, es así como en la clase

socioeconómica media alta y alta el promedio estatural es comparativamente idéntico al observado en los gráficos de Tanner y Whitehouse, luego se puede concluir que la estatura es modulada por el ambiente nutricional y no por la generalización de un supuesto HTSC afectando gran parte de la población.

No hay seguimiento previo del fenómeno de crecimiento en los pacientes seleccionados y la fórmula en que se basa para el cálculo del incremento estatural no es válida desde ningún punto de vista, incluyendo el estadístico. El intervalo de tratamiento no es significativo (tres meses). En estudios de crecimiento se deben comparar velocidades de crecimiento previas o practicar estudio doble ciego para comparar diferencias entre grupo tratado y no tratado.

En lo referente a la dinámica de secreción de hormona de crecimiento, debe considerarse que una prueba dinámica no refleja necesariamente la dinámica secretoria la cual se considera hoy en día, es la pulsatilidad espontánea de muestras que varía en intervalo de 12 a 24 horas en muestras tomadas con intervalos de 20 a 30 minutos. Es interesante anotar que actualmente no existe un patrón determinado de respuesta pruebas estimuladoras de la hGH, y tan sólo se considera que una prueba es negativa o positiva cuando después del estí-

mulo, el nivel basal, generalmente inferior a 4.5 ng/dl, sobrepasa los 8 a 10 ng/dl. El hecho de encontrar significancia al tratamiento con hormona tiroidea en la respuesta estimulada a prueba de hipoglicemia es interesante, pero no significaría necesariamente la corrección de un problema metabólico como el HTSC, sino alteración de la función previa de un sistema cooperador en la dinámica de la hGH.

Mauricio Llano

RESPUESTA

La presente tiene por objeto dar respuesta a las anteriores cartas en relación con nuestro artículo: La suplencia tiroidea incrementa la secreción de hormonas de crecimiento en niños con hipotiroidismo subclínico (1):

1. Creemos, junto con otros muchos investigadores, que el término de Hipotiroidismo Subclínico puede ser aplicado a pacientes con niveles basales hormonales de TSH, T4, T3 dentro de los rangos normales y que experimentan una hiper respuesta de TSH al estímulo con TRH. El hipotiroidismo parece estar formado por una amplia gama de alteraciones que pueden ir desde el hipotiroidismo franco hasta alteraciones sutiles de la función tiroidea. Este hallazgo de valores basales normales de TSH, T4 y T3 indiferenciables bioquímicamente de los valores de normalidad, no descrito por nosotros, pero documentado en la literatura médica universal, llamado por algunos "minimalthyroid insufficiency", en las últimas décadas ha sido posible detectarlo sólo por la hiper respuesta del TSH a la aplicación de TRH. Es posible que muchos pacientes diagnosticados como "retardo constitucional" padezcan esta anomalía.

Creemos que el hecho de presentar un aumento mayor del normal en la respuesta hipofisiaria al TRH, al igual que una hipertrofia tiroidea, en la mayoría de nuestros pacientes (10/13), implica alguna disfunción tiroidea en cuanto a la síntesis hormonal. Para muchos autores esto puede ser el paso previo a una falla tiroidea franca, con todas sus implicaciones. Los beneficios del tratamiento de esta afección, en contra de los riesgos de la administración de hormonas tiroideas resultan evidentes y han sido comentados en extenso por el Dr. Wolfe (Ref 30).

Hemos escogido el valor límite superior del TSH de 15 uUI/ml a los 30 minutos de acuerdo con nuestros estudios previos en personas normales (Ref 23) que cita el analista, estos estudios forman parte del trabajo Función Tiroidea en el Bocio Endémico el cual será remitido para su estudio muy pronto a Acta Médica.

Debemos anotar, sin embargo, que nuestro valor máximo normal de 15 uUI/ml a los 30 minutos se asemeja muy de cerca al propuesto por el Dr. Evered a los 20 minutos post

REFERENCIAS

1. **Lastra G, Bayona A.** La Suplencia tiroidea incrementa la secreción de hormona de crecimiento en niños con hipotiroidismo subclínico. *Acta Med Colomb* 1990; **15**:187-193.
2. **Root A, Rettig K, Vargas A, Reiter E.** The Thyroid: Recent advances in normal and abnormal physiology. *Adv Pediatr* 1979; **26**:441.

Dr. Mauricio Llano: Endocrinólogo Departamento de Pediatría, Fundación Santa Fe de Bogotá.

aplicación de 200 ug IV de TRH: 16.1 uUI/ml (Evered D.C. The Laboratory Investigation of Thyroid Disease in Diseases of the Thyroid Pitman Publishing Ltd, London, 1976, pp 33). Este límite superior, nuestro, ha sido obtenido en la población colombiana y no ha sido tomado de la literatura internacional.

La inclusión de un grupo control apareado por edad y sexo aún cuando deseable, en la práctica es muy difícil de reclutar y posiblemente podría incluir variaciones que nosotros tratamos de evitar al tener como grupo control a los mismos pacientes ya que sobre la misma población se practicaron los estudios antes y después de la suplencia con hormona tiroidea. Pocos estudios existen que relacionen la baja talla y la disfunción tiroidea subclínica y en ninguno de los consultados por nosotros hemos podido observar la presentación de un grupo control apareado por edad, sexo y/o talla y/o pruebas de función tiroidea para la administración de suplencia tiroidea y cuantificación los parámetros que nosotros presentamos.

2. Como lo cita la primera carta al editor se encontró una diferencia significativa en la secreción de Hormona de Crecimiento en los tiempos de 15, 30, 60 y 90 minutos en la prueba de hipoglicemia inducida por Insulina, al comparar los promedios antes y después del tratamiento. No se incluyeron los respectivos errores estándares en las Figuras 2 ni 3 puesto que ya habían sido presentados en la Tabla No. 4 en donde puede verse no sólo el SEM sino la significación estadística.

Tampoco se anotó en la Figura 2 la diferencia encontrada en las áreas bajo las respectivas curvas puesto que se comentó en los resultados.

Por otro lado nos pareció que la publicación de las dos tablas que muestran los resultados individuales a los tiempos de 0, 15, 30, 60 y 90 minutos, antes y después de la administración de hormona tiroidea recargaban innecesariamente la publicación, optamos pues, por la presentación de los promedios en los diferentes tiempos (con su correspondiente SEM y p), (Tabla No. 4) modalidad que también es seguida usualmente en otras publicaciones internacionales.

3. Se lee en este tercer punto de las observaciones "Es bien sabido que la administración de hormonas tiroideas "acelera" el crecimiento aún en sujetos eutiroides pero varios investigadores han demostrado que esto no implica una mayor talla final". Es obvio por la lectura de nuestro trabajo que una ma-

yor o menor talla final no es el objeto de nuestro estudio y así se dice explícitamente al final del artículo.

Sin embargo, recomendamos la lectura del trabajo: Long-term growth in juvenile acquired hypothyroidism. The failure to achieve normal stature (2), en donde opinan los autores: concluimos que a pesar del tratamiento, el hipotiroidismo juvenil prolongado resulta en un déficit permanente de la estatura relacionado con la duración de la deficiencia de tiroxina antes del tratamiento.

No es nuestro interés polemizar sobre este aspecto ya que nuestro estudio se limita a mostrar una mayor secreción de GH posterior a la suplencia tiroidea en niños con hipotiroidismo subclínico y a la normalización de la velocidad de crecimiento obtenida en este grupo, con la suplencia tiroidea, comparada con el mismo grupo antes del tratamiento; parece lógico suponer que su baja talla estaba en relación con una disminución en la velocidad de crecimiento y los cálculos empleados para calcular esta velocidad se basaron en las tablas al respecto, se seleccionaron niños con un déficit en la estatura de dos desviaciones standar por debajo del percentil 50, para su edad cronológica.

Por estas razones consideramos que no constituye, el hecho de no haber medido la velocidad de crecimiento inicial, el "error principal" de nuestro estudio ni el de un estudio similar en donde se obtuvo un incremento del 140% en la velocidad de crecimiento anual en niños con "insuficiencia tiroidea mínima" al recibir tratamiento con hormona tiroidea (Ref. 32).

4. Las anotaciones sobre la conveniencia o no de tratamiento en el hipotiroidismo subclínico creemos haberlas aclarado suficientemente en párrafos anteriores, recordemos no obstante, con respecto al tratamiento con dosis excesivas de hormonas tiroideas que nuestro estudio se limitó a tres meses

con 120 ug de T4 y 30 ug de T3 con lo cual posiblemente no causamos una osteoporosis prematura.

5. Finalmente creemos que no es descabellado suponer que hubo una normalización de la velocidad de crecimiento por los argumentos expuestos anteriormente, esto se expresó como un aumento de la velocidad de crecimiento observada con el tratamiento y respecto a la talla inicial de los pacientes, si la velocidad de crecimiento hubiese sido normal antes de la suplencia tiroidea difícilmente nos podríamos explicar su baja talla.

En resumen en el presente trabajo nos hemos limitado a mostrar un aumento en la secreción de GH por estímulo hipoglicémico, en niños con retraso en el crecimiento e hiper respuesta del TSH por estímulo con TRH que fue nuestro criterio de selección, cuando se administró hormonas tiroideas, durante este lapso observamos paralelamente una velocidad de crecimiento normal, de haber sido igualmente normal antes del tratamiento estos niños no habrían sido objeto de nuestro estudio debido a su talla normal.

Guido Lastra
Adolfo Bayona

REFERENCIAS

1. **Lastra G, Bayona A.** La suplencia tiroidea incrementa la secreción de hormona de crecimiento en niños con hipotiroidismo subclínico. *Acta Med Colomb* 1990; **15**:187-193.
2. **Rivkees SA, Bode HH, Crawford JD.** Long-term growth in juvenile acquired hypothyroidism. The failure to achieve normal stature. *N Engl J Med* 1988; **318**: 599-602

Dr. Guido Lastra L.: Profesor Asociado, Universidad Nacional, Unidad de Endocrinología, Hospital San Juan de Dios de Bogotá; Dr. Adolfo Bayona: Endocrinólogo, Docente Especial, Universidad del Quindío, Armenia.