

Expresión inmunohistoquímica de la parafibromina y el producto del gen de proteína 9.5 en el diagnóstico de las lesiones de la glándula paratiroides

LUIS ANTONIO DELGADO-SOLER¹, TATIANA PIÑA-OCAMPO², RAÚL ALVARADO-BACHMANN²
Y DANNY SORIA-CÉSPEDES¹

¹Departamento de Patología Quirúrgica y Molecular; ²Departamento de Medicina Interna, The American British Cowdray Medical Center IAP. Ciudad de México, México

RESUMEN

Introducción: El diagnóstico histológico del carcinoma de paratiroides es difícil de realizar; por este motivo, se han descrito marcadores de inmunohistoquímica como la parafibromina y el producto del gen de proteína 9.5 (PGP9.5), útiles para este fin. **Objetivo:** Analizar la expresión inmunohistoquímica de la parafibromina y la PGP9.5 en las lesiones benignas y malignas de la paratiroides. **Métodos:** Se seleccionó un total de 44 casos: 20 hiperplasias, 20 adenomas y 4 carcinomas, de los que se obtuvieron edad, género, calcio sérico y hormona paratiroidea molécula intacta (PTHi); además, se realizó inmunohistoquímica con parafibromina y PGP9.5. **Resultados:** La media de calcio sérico fue de 9.6 mg/dl en la hiperplasia, de 10.8 mg/dl en el adenoma y de 13.1 mg/dl en el carcinoma, con significancia estadística mediante la prueba U de Mann-Whitney ($p < 0.05$). La media de la PTHi fue de 282 pg/ml en la hiperplasia, de 357 pg/ml en el adenoma y de 635 pg/ml en el carcinoma, pero no se demostró significancia estadística ($p > 0.05$). La parafibromina fue positiva en el 100% de hiperplasias y adenomas, y negativa en el 66.7% de carcinomas. La PGP9.5 fue negativa o tuvo expresión en menos del 10% de las células en el 90%

ABSTRACT

Introduction: The histologic diagnosis of parathyroid carcinoma is difficult to perform, which is why immunohistochemical markers such as parafibromin and PGP9.5 are useful for this purpose. **Objective:** To analyze the immunohistochemical expression of parafibromin and PGP9.5 in benign and malignant parathyroid lesions. **Methods:** A total of 44 cases were selected: 20 hyperplasia, 20 adenomas and four carcinomas; age, gender, serum calcium, and intact parathyroid hormone molecule were obtained and immunohistochemistry with parafibromin and PGP9.5 was also performed. **Results:** Mean serum calcium was 9.6 mg/dl in hyperplasia, 10.8 mg/dl in adenoma and 13.1 mg/dl in carcinoma, with statistical significance using the Mann Whitney U test ($p < 0.05$). The mean intact parathyroid hormone molecule was 282 pg/ml in hyperplasia, 357 pg/ml in adenoma, and 635 pg/ml in carcinoma; however, no statistical significance was demonstrated ($p > 0.05$). Parafibromin was positive in 100% of hyperplasias and adenomas and negative in 66.7% of carcinomas. PGP9.5 was negative or had expression in $< 10\%$ of cells in 90% of hyperplasias and 85% of adenomas, and was positive in 100% of carcinomas.

Dirección para correspondencia:

Danny Soria-Céspedes

Sur, 136 #116

Col. Las Américas, Del. Álvaro Obregón

C.P. 01120, Ciudad de México, México

E-mail: drsoriac@abchospital.com

Fecha de recepción: 09-11-2016

Fecha de aceptación: 14-03-2017

de hiperplasias y el 85% de adenomas, y fue positiva en el 100% de los carcinomas. **Conclusiones:** El análisis de marcadores bioquímicos como el calcio sérico, junto con la ausencia de expresión inmunohistoquímica de la parafibromina y la positividad difusa de la PGP9.5, es útil en el diagnóstico del carcinoma de paratiroides.

Palabras clave: Parafibromina. PGP9.5. Paratiroides. Carcinoma. Adenoma. Hiperplasia.

Conclusions: Analysis of biochemical markers such as serum calcium, together with the absence of immunohistochemical expression of parafibromin and diffuse positivity PGP9.5, are useful in the diagnosis of parathyroid carcinoma. (REV MEX ENDOCRINOL METAB NUTR. 2017;4:65-74)

Corresponding author: Danny Soria-Céspedes, drsoriac@abchospital.com

Key words: Parafibromin. PGP9.5. Parathyroid. Carcinoma. Adenoma. Hyperplasia.

INTRODUCCIÓN

El carcinoma de la glándula paratiroides es una entidad rara a nivel mundial. Tiene una alta mortalidad secundaria a las manifestaciones clínicas por la producción de hormona paratiroidea e hipercalcemia, por lo que un diagnóstico adecuado, con el consecuente manejo apropiado de la enfermedad, brinda mayor supervivencia¹.

El diagnóstico diferencial entre la enfermedad benigna y la maligna de la glándula paratiroides históricamente ha sido complicado, ya que ambas enfermedades comparten características histológicas difíciles de diferenciar. La definición histopatológica del carcinoma de paratiroides recae sobre el hallazgo de invasión capsular (IC), vascular (IV) y/o perineural (IP), o bien metástasis ganglionar o a distancia, pero estos criterios inequívocos de malignidad en raras ocasiones están presentes².

En años recientes se han publicado diversos estudios inmunohistoquímicos en tejido paratiroideo que valoran su utilidad en el diagnóstico diferencial de lesiones benignas y malignas. Uno de los marcadores utilizados es la parafibromina, una proteína sintetizada por el gen del hiperparatiroidismo tipo 2 (*HRPT2*), ya que en diversos estudios se ha reportado la constante asociación entre la falta de expresión de esta proteína y malignidad. Sin embargo, aunque todos los estudios concluyen que tiene utilidad diagnóstica, los valores de sensibilidad y especificidad son muy variables^{3,4}. Se ha utilizado otra proteína, conocida como PGP9.5, producto del gen *UCH-L1*, que se expresa habitualmente en el tejido neural y en las células neuroendocrinas, como probable marcador diagnóstico de

malignidad paratiroidea pero en mucha menor medida que la parafibromina⁵.

El uso de ambos marcadores, actualmente accesibles, es una herramienta útil en el diagnóstico adecuado de los tumores de la paratiroides. Así, en el presente estudio se analiza la expresión inmunohistoquímica de parafibromina y PGP9.5 en las lesiones benignas y malignas de la glándula paratiroides⁶.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se trata de un estudio retrospectivo, descriptivo y analítico de lesiones benignas y malignas de la glándula paratiroides diagnosticadas en el Departamento de Patología Quirúrgica y Molecular del Centro Médico ABC durante el periodo comprendido entre enero de 2009 y julio de 2014.

Se seleccionó un total de 44 casos: 20 hiperplasias de paratiroides, 20 adenomas de paratiroides y 4 carcinomas de paratiroides. Se obtuvieron datos clínicos como la edad y el género, así como estudios de laboratorio: concentración de calcio sérico y PTHi. De los estudios de laboratorio se obtuvo la media, desviación estándar, y se realizó el análisis estadístico mediante la prueba no paramétrica U de Mann-Whitney, y se consideró como significativa $p < 0.05$.

Se recopilaron las características macroscópicas de los informes de patología, con énfasis en el tamaño (cm), el peso (mg), la integridad de la cápsula y la fragmentación del tejido. Se revisaron las laminillas donde se verificó el diagnóstico y en los casos de carcinoma de paratiroides se analizó lo siguiente:

patrón de crecimiento (sólido, trabecular [PT]), necrosis, conteo de mitosis en 10 campos de 40x, IV, IP, IC y atipia citológica.

De cada caso se seleccionó un bloque de parafina representativo y se realizaron estudios de inmunohistoquímica mediante el método estándar de avidina-biotina-peroxidasa utilizando los anticuerpos PGP9.5 (BioSB, *rabitt polyclonal*; 1:600) y parafibromina (Santa Cruz, *mouse monoclonal IgG*; 1:400).

La expresión de la parafibromina fue nuclear y la de la PGP9.5, citoplasmática y nuclear. La positividad se dividió de acuerdo a la intensidad (leve, moderada e intensa) y al porcentaje de células positivas (0-25%, 26-50%, 51-75% y más del 75%). Para fines estadísticos se consideró que la parafibromina era positiva si la expresión inmunohistoquímica aparecía en más del 50% de las células y la PGP9.5, si la expresión inmunohistoquímica ocurría en más del 10% de las células.

Con los resultados obtenidos se realizó la comparación clínica y morfológica, y, considerando la histología como el estándar de oro para el diagnóstico, se obtuvieron la sensibilidad, la especificidad, el valor predictivo positivo y el valor predictivo negativo de los marcadores de inmunohistoquímica estudiados.

RESULTADOS

Se estudió un total de 44 casos: 20 diagnosticados como hiperplasia paratiroidea, 20 como adenoma paratiroideo y 4 como carcinoma paratiroideo. Dos casos de hiperplasia paratiroidea y uno de carcinoma paratiroideo no contaron con datos bioquímicos. Un caso de carcinoma no tuvo bloque de parafina para complementar el estudio con parafibromina, pero se realizó la PGP9.5, que fue analizada.

Los casos de hiperplasia paratiroidea fueron más frecuentes en las mujeres, con una relación de 8:1, y la edad promedio fue de 57.2 años. Desde el punto de vista bioquímico, la media de concentración de calcio sérico fue de 9.6 mg/dl (desviación

estándar: 0.86) y en los casos en los que se contó con la concentración de albúmina sérica la media de calcio corregido fue de 9.8 mg/dl (desviación estándar: 0.65). Sólo dos casos tuvieron una concentración superior a los límites normales de calcio (10.5 mg/dl). La media de la hormona paratiroidea molécula intacta (PTHi) fue de 282 pg/ml (desviación estándar: 430), lo que corresponde a un factor de incremento de 3 respecto a la concentración considerada como normal-alta en nuestro laboratorio (14-74 pg/ml).

En el estudio histológico todas las glándulas con hiperplasia estuvieron compuestas en distinta proporción por células principales, células oxífilas y tejido adiposo. El tamaño promedio fue de 1.13 cm y el peso promedio, de 215.13 mg. Por inmunohistoquímica el 100% de los casos fueron positivos a la parafibromina con positividad en más del 50% de las células. De acuerdo a la intensidad, el 78.95% fueron intensos, el 10.53%, moderados, y sólo un caso tuvo positividad leve. La PGP9.5 fue negativa y/o tuvo expresión en menos del 10% de las células en el 90% de los casos. Por tanto, la sensibilidad de la parafibromina en la hiperplasia fue del 100% con un valor predictivo positivo del 100%. Para la PGP9.5 la sensibilidad y especificidad en el diagnóstico de hiperplasia fue del 90%, con valores predictivos positivos y negativos del 90% (Fig. 1; Tabla 1).

Los adenomas de paratiroides fueron más frecuentes en las mujeres, con una relación 4:1, y la edad promedio de presentación fue de 58 años. Desde el punto de vista bioquímico, la media de la concentración de calcio sérico fue de 10.8 mg/dl (desviación estándar: 0.90), lo que corresponde a 0.3 mg/dl por encima del valor normal-alto en nuestro laboratorio (10.5 mg/dl). Sin embargo, al realizar el análisis de manera individual, el 50% de los casos presentaron una concentración de calcio por encima de 11 mg/dl. El 60% de los pacientes contaron con la medición de albúmina sérica al ingreso, lo que permitió realizar el cálculo de la concentración de calcio sérico corregido para albúmina, y la media fue de 10.8 mg/dl (desviación estándar: 0.73); de igual manera, en la mitad de éstos se documentó una concentración por encima de los 11 mg/dl. La media de la PTHi fue de 357 pg/ml (desviación estándar: 499), lo que corresponde a un factor de

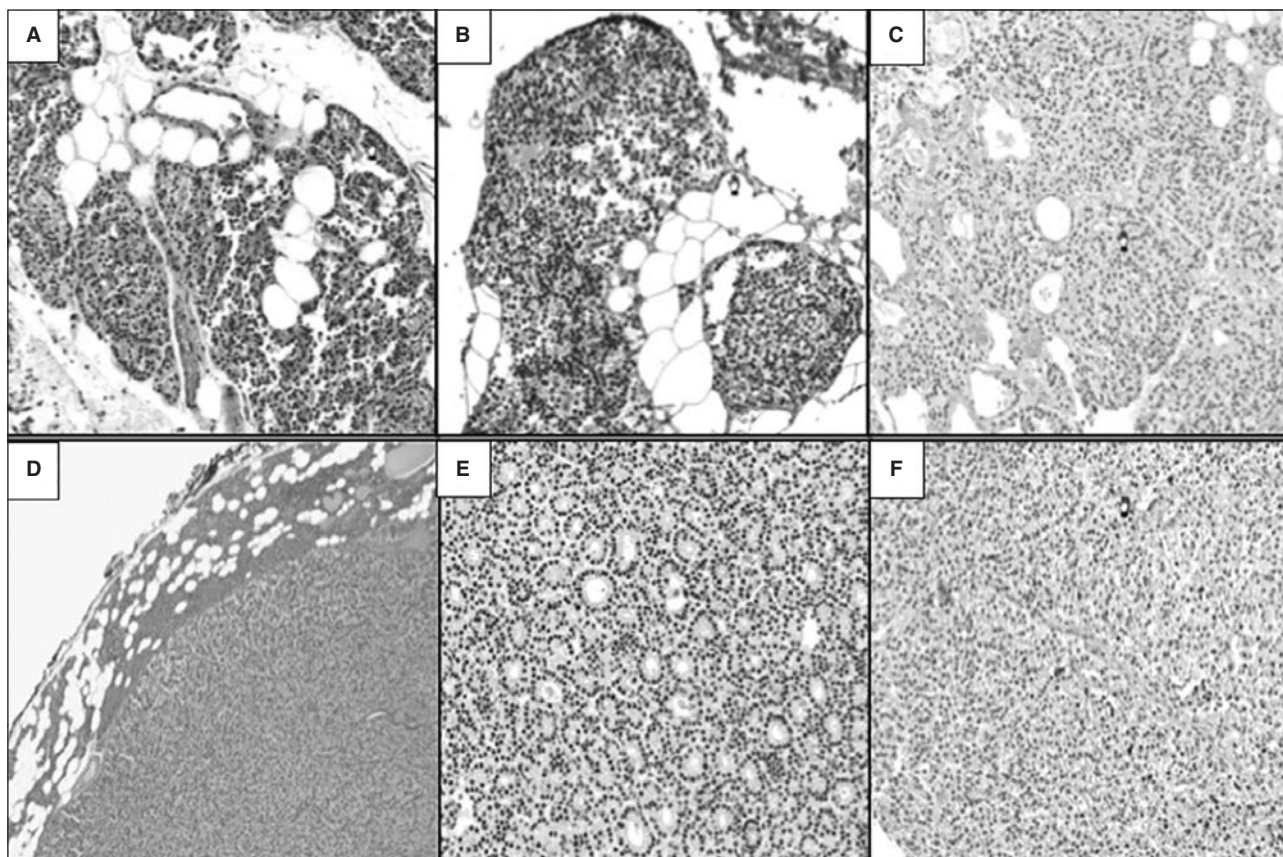


Figura 1. **A:** fotografía microscópica de una hiperplasia de paratiroides que muestra una proporción variable de células principales, células oxífilas y adipocitos (H&E 100x). **B:** la parafibromina es positiva de manera difusa nuclear en las células proliferantes (inmunohistoquímica, 100x). **C:** la PGP9.5 es negativa (inmunohistoquímica 200x). **D:** fotografía microscópica de un adenoma de paratiroides que muestra proliferación de células principales, rodeadas por una cápsula delgada, con tejido paratiroideo residual en la periferia (H&E 100x). **E:** por inmunohistoquímica las células neoplásicas son positivas de manera difusa en los núcleos a la parafibromina (inmunohistoquímica 200x). **F:** dichas células son negativas a la PGP9.5 (inmunohistoquímica 100x).

incremento de 4 respecto a la concentración considerada como normal-alta en nuestro laboratorio.

Desde el punto de vista morfológico, todos los casos presentaron cápsula íntegra; el tamaño fue variable, con un promedio de 3.18 cm, y un peso promedio de 733.26 mg. Por inmunohistoquímica el 100% de los casos fueron positivos a la parafibromina con positividad en más del 50% de las células neoplásicas. De acuerdo a la intensidad, el 95% de los casos fueron intensos y el 5%, moderados.

La PGP9.5 fue negativa y/o tuvo expresión en menos del 10% de las células en el 85% de los casos. Por tanto, la sensibilidad de la parafibromina en el adenoma de paratiroides fue del 100%, con un valor

predictivo positivo del 100%. Para la PGP9.5 la sensibilidad y especificidad en el diagnóstico de adenoma fue del 85%, con valores predictivos positivos y negativos del 85% (Fig. 1; Tabla 2).

Respecto a los carcinomas de paratiroides, hubo tres casos de mujeres y uno de hombres (relación 3:1). La edad promedio de presentación fue de 48.5 años, casi una década menor al promedio de casos con hiperplasia y adenoma. Desde el punto de vista bioquímico, la media de la concentración de calcio sérico fue de 13.1 mg/dl (desviación estándar: 1.71) y la media de la PTHi, de 635.5 pg/ml (desviación estándar: 697), lo que representa un factor de incremento de 8.5 respecto al límite superior alto de nuestro laboratorio.

Tabla 1. Características inmunohistoquímicas en los casos estudiados de hiperplasia de paratiroides

	Parafibromina		PGP9.5	
	Porcentaje de tinción	Intensidad de tinción	Porcentaje de tinción	Intensidad de tinción
1	90%	Intensa	10%	Débil
2	80%	Moderada	1%	Débil
3	80%	Moderada	10%	Débil
4	85%	Intensa	–	Negativa
5	> 90%	Intensa	10%	Intensa
6	> 90%	Intensa	–	Negativa
7	90%	Intensa	–	Negativa
8	> 90%	Intensa	30%	Moderada
9	80%	Intensa	2%	Moderada
10	90%	Intensa	–	Negativa
11	> 90%	Intensa	2%	Moderada
12	> 90%	Intensa	2%	Moderada
13	80%	Intensa	2%	Moderada
14	90%	Intensa	2%	Moderada
15	> 90%	Intensa	–	Negativa
16	> 90%	Intensa	–	Negativa
17	90%	Intensa	–	Negativa
18	> 90%	Intensa	–	Negativa
19	50%	Leve	–	Negativa
20	90%	Intensa	20%	Débil

Desde el punto de vista morfológico, tres casos macroscópicamente fueron friables, uno se recibió multifragmentado, otro presentó ruptura capsular macroscópica y otro fue intratiroideo. El tamaño promedio fue de 2.7 cm y el peso promedio, de 3,230 mg. En todos los carcinomas de paratiroides se observó IC, IV, presencia de septos fibrosos en el interior de la neoplasia, y las células tuvieron un PT y algunas sólido, con pleomorfismo de moderado a acentuado, de cromatina granular, con nucléolos evidentes, y sólo en dos casos se evidenció al menos una mitosis en 10 campos de 40x. En ninguno de los casos se observó IP ni ganglios linfáticos regionales con metástasis. Uno de los casos presentó, mediante estudios de medicina nuclear, una lesión osteolítica en la clavícula, que no fue estudiada histológicamente y clínicamente se consideró como un probable tumor pardo del hiperparatiroidismo. En el resto de los pacientes, mediante estudios de imagen, no se documentó ninguna metástasis a distancia y hasta el momento no hay evidencia de recurrencia. De manera adicional, dos

casos se asociaron a microcarcinoma papilar de tiroides. Por inmunohistoquímica se realizó parafibromina a tres casos: en dos fue difusamente negativa (66.7%) y en uno tuvo marcación con intensidad moderada en el 70% de las células neoplásicas. La PGP9.5 fue positiva en todos los casos estudiados (100%), en tres tuvo marcación moderada y en uno fue intensa. En dos casos presentó marcación en el 80% de las células, en otro en el 50% y en el cuarto caso en el 40% de las células neoplásicas. Por tanto, para el diagnóstico del carcinoma de paratiroides la ausencia de expresión de la parafibromina tiene una sensibilidad y especificidad del 66.7%, con valores predictivos positivo y negativo del 66.7%. Para la PGP9.5, la sensibilidad, la especificidad y los valores predictivos positivo y negativo fueron del 100% (Fig. 2; Tabla 3).

En el análisis estadístico de los resultados bioquímicos entre los tres grupos de lesiones paratiroides que se realizó mediante la prueba no paramétrica U de Mann-Whitney, se observó que la diferencia de la media de niveles de calcio sérico y de calcio corregido

Tabla 2. Características inmunohistoquímicas en los casos estudiados de adenoma de paratiroides

	Parafibromina		PGP9.5	
	Porcentaje de tinción	Intensidad de tinción	Porcentaje de tinción	Intensidad de tinción
1	> 90%	Intensa	10%	Débil
2	> 90%	Intensa	–	Negativa
3	> 90%	Intensa	20%	Moderada
4	> 90%	Intensa	30%	Débil
5	> 90%	Intensa	5%	Moderada
6	85%	Intensa	10%	Débil
7	> 90%	Intensa	–	Negativa
8	> 90%	Intensa	5%	Débil
9	> 90%	Intensa	2%	Débil
10	> 90%	Intensa	2%	Débil
11	> 90%	Intensa	–	Negativa
12	85%	Intensa	–	Negativa
13	> 90%	Intensa	–	Negativa
14	90%	Intensa	1%	Débil
15	> 90%	Intensa	1%	Débil
16	80%	Moderada	20%	Intensa
17	> 90%	Intensa	10%	Moderada
18	> 90%	Intensa	–	Negativa
19	> 90%	Intensa	1%	Débil
20	> 90%	Intensa	–	Negativa

fue estadísticamente significativa ($p < 0.05$) entre el grupo de hiperplasia versus adenoma ($p = 0.005$), hiperplasia versus carcinoma ($p = 0.0066$) y adenoma versus carcinoma ($p = 0.015$). Sin embargo, los niveles de PTHi no mostraron una diferencia estadísticamente significativa ($p > 0.05$).

DISCUSIÓN

Las lesiones de la glándula paratiroides, tanto benignas como malignas, se caracterizan por elevar la concentración de la hormona paratiroidea y, consecuentemente, la del calcio sérico (hiperparatiroidismo primario). La diferencia entre lesiones benignas y malignas puede resultar muy difícil desde el punto de vista clínico y serológico. Los estudios de imagen como el ultrasonido y los estudios de medicina nuclear (sestamibi) permiten localizar las glándulas, pero no distinguen entre una lesión benigna y una maligna, a menos que la

neoplasia se manifieste con enfermedad metastásica o tenga una extensión evidente a los tejidos blandos que la rodean⁷.

En ocasiones, la concentración de la PTH y del calcio está más elevada en las lesiones malignas, pero no es un hallazgo definitivo. Tampoco se recomienda para el diagnóstico realizar biopsias por aspiración de aguja fina, ya que algunos cambios degenerativos celulares pueden simular una neoplasia maligna; además, existe la posibilidad de siembra de células neoplásicas en el trayecto de la toma de biopsia. De esta manera, el estudio histopatológico de resección de la glándula paratiroides es el estándar de oro para el diagnóstico de las lesiones benignas y malignas de la glándula paratiroides⁷. Hay situaciones donde la diferencia entre un adenoma y un carcinoma de paratiroides es muy difícil, ya que no se cuenta con todos los criterios histológicos descritos. Para estos casos se han estudiado distintos marcadores de inmunohistoquímica que permiten realizar esa diferenciación^{7,8}.

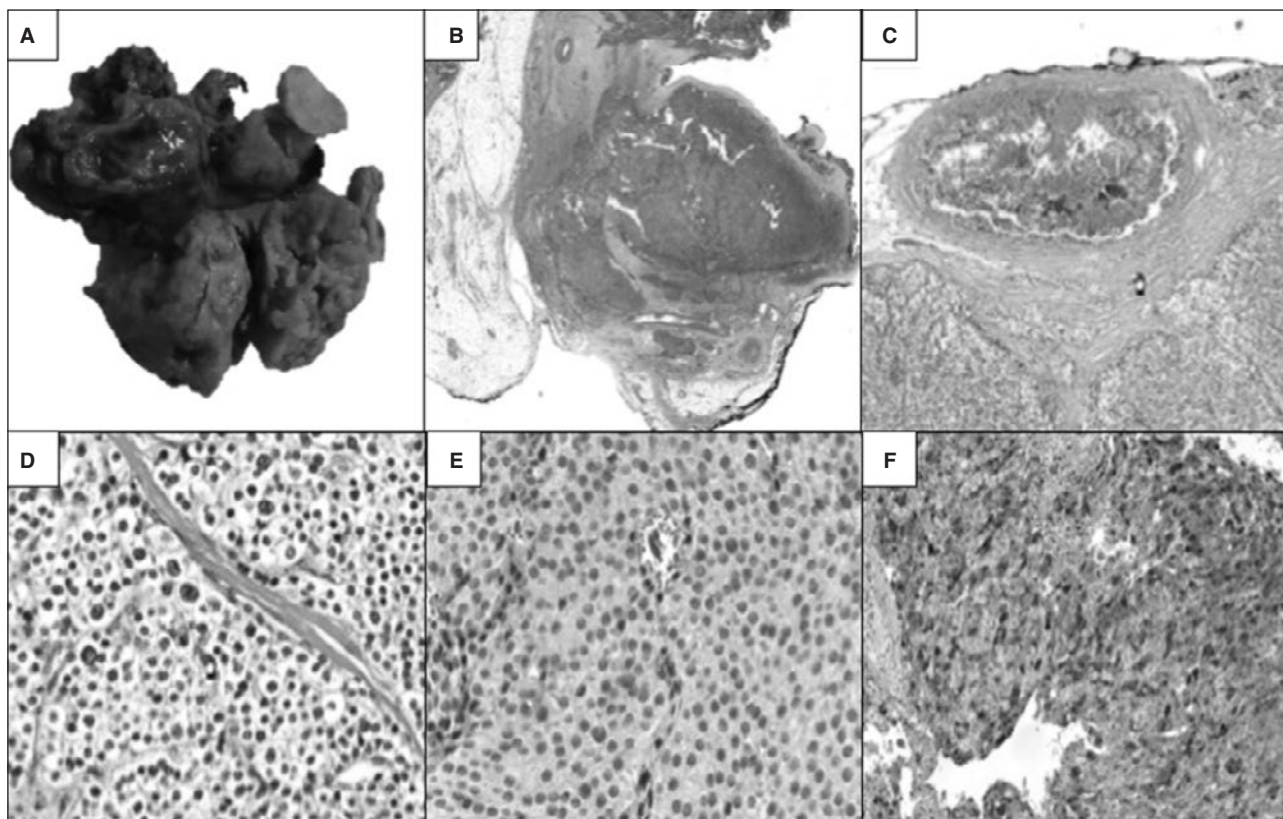


Figura 2. **A:** fotografía macroscópica de un caso de carcinoma de paratiroides; la muestra es heterogénea y está multifragmentada. **B:** el mismo caso presenta una extensa invasión a los tejidos blandos que rodean la glándula, además de IV (**C:** H&E 40x), con un patrón de crecimiento sólido y atipia citológica acentuada (**D:** H&E 200x). **E:** la parafibromina resultó negativa (inmunohistoquímica 200x). **F:** la PGP9.5 fue positiva de manera intensa y difusa (inmunohistoquímica 200x).

Dos de los anticuerpos estudiados son la parafibromina y la PGP9.5. La parafibromina es una proteína de 60 kDa supresora tumoral mediante la inducción de apoptosis y la inhibición del paso de la fase G1 a la S en el ciclo celular. Esta proteína es codificada por el gen *HRPT2*, el cual está mutado en el síndrome de hiperparatiroidismo por tumor maxilar. La parafibromina se ha estudiado en relación con el carcinoma de paratiroides y se ha visto su negatividad inmunohistoquímica, a diferencia de lo que ocurre en los padecimientos benignos, donde es positiva⁹.

La PGP9.5, también conocida como ubiquitina-carboxilo hidrolasa terminal-1 (UCH-L1), es una proteína de 27 kDa aislada originalmente de las neuronas. Posteriormente se describió en las células neuroendocrinas. Se ha documentado su presencia en el epitelio renal, las espermatogonias, las células de

Leydig, los ovocitos, los melanocitos, el epitelio secretor de próstata, las células del conducto eyaculador, el epidídimo, las células epiteliales de la mama, las células de Merkel y los fibroblastos dérmicos¹⁰. También se ha estudiado en el carcinoma de paratiroides, donde se ha demostrado su positividad por inmunohistoquímica, lo que, junto con la negatividad de la parafibromina, aumenta la sensibilidad y especificidad diagnóstica¹¹.

En el presente estudio se analizaron datos clínicos, parámetros bioquímicos (calcio y PTHi), características morfológicas y expresión de marcadores de inmunohistoquímica en el diagnóstico diferencial de lesiones benignas y malignas de la glándula paratiroides.

En las lesiones benignas predominó el género femenino (relación 8:1 en la hiperplasia y 4:1 en los adenomas), como había descrito anteriormente Shane¹²,

Tabla 3. Características morfológicas e inmunohistoquímicas en los casos estudiados de carcinoma de paratiroides

Caso	Características morfológicas								Parafibromina		PGP9.5	
	IC	IV	IP	TF	PT	M	P	Me	Porcentaje de tinción	Intensidad de tinción	Porcentaje de tinción	Intensidad de tinción
1	Sí	Sí	No	Sí	Sí	1	Moderado	No	Negativo	Negativa	40%	Moderada
2	Sí	Sí	No	Sí	Sí	0	Moderado	No	–	–	80%	Moderada
3	Sí	Sí	No	Sí	Sí	>1	Moderado	No	Negativo	Negativa	80%	Intensa
4	Sí	Sí	No	Sí	Sólido	0	Moderado	No	70%	Moderada	50%	Moderada

TF: trabéculas fibrosas; M: mitosis (10/40x); P: pleomorfismo; Me: metástasis.

quien informó de una relación de 3-4:1 para ambos casos. En los carcinomas de la paratiroides diversas fuentes consistentemente mencionan que no hay predominio de género (1:1)^{2,6}. En este estudio, a pesar de que sólo hubo cuatro casos, hubo predominio de afección en las mujeres.

En los casos de hiperplasia y adenoma de la paratiroides el promedio de edad fue similar: 57.2 y 58 años, como en los estudios informados en la literatura⁴. En los carcinomas de paratiroides la edad promedio de diagnóstico fue 10 años menor que en las lesiones benignas, lo cual coincide con las características clínicas típicas de los pacientes con carcinoma^{1,6}.

En cuanto a los parámetros bioquímicos, el grupo de hiperplasia no mostró una elevación significativa del calcio sérico (9.6 mg/dl), a diferencia de los pacientes con adenoma de paratiroides, que tuvieron una elevación por encima de lo normal (10.5 mg/dl). Los pacientes con carcinoma de paratiroides tuvieron una mayor elevación del calcio sérico, con un promedio de 13.1 mg/dl. Estos resultados concuerdan con lo descrito por Shane¹², quien informó de que el calcio sérico del hiperparatiroidismo de origen benigno no suele estar más elevado que 1 mg/dl de la concentración normal. Por otra parte, Fernández-Ranvier, et al.² señalan que las lesiones malignas de las glándulas paratiroides elevan el calcio entre 14.6 y 15 mg/dl. En el presente estudio se evidenció que la media de los niveles de calcio sérico presentó significancia estadística.

En los tres grupos estudiados hubo un incremento de la concentración de PTHi (molécula intacta); de acuerdo al tipo de lesión, la elevación fue de 3 y 4 veces el valor normal en la hiperplasia y el adenoma, respectivamente, y de 8.5 veces el valor normal en los casos de carcinoma de paratiroides. Estos valores concuerdan con la literatura, donde se señala una elevación leve-moderada en las lesiones benignas^{1,13} y una elevación de 5-10 veces el valor normal en los carcinomas¹. Sin embargo, en el presente estudio no se identificó significancia estadística de la PTHi en ninguna de las lesiones.

Los datos descritos anteriormente sugieren la causa de la enfermedad, pero el diagnóstico definitivo radica en el estudio histopatológico. Hay algunos datos macroscópicos que permiten sospechar la naturaleza maligna de la lesión, como por ejemplo la dificultad de resección quirúrgica y, por tanto, la recepción del tejido multifragmentado, friable o con ruptura capsular, hecho que se encontró en tres de los casos estudiados. En ocasiones el tamaño y el peso de la lesión pueden orientar el diagnóstico. Así, en el presente estudio los carcinomas tuvieron mayor tamaño y peso que las lesiones benignas, pero ese dato no es el todo concluyente para definir malignidad.

El estudio histológico resulta fundamental para realizar un diagnóstico adecuado. Las glándulas hiperplásicas macroscópicamente son homogéneas, en ocasiones nodulares y de color rojizo. Los criterios morfológicos que sustentan la presencia de hiperplasia paratiroidea son el aumento de la celularidad

en relación con el tejido adiposo, con predominio de células principales y, en menor medida, de células claras y oxifílicas, de mayor tamaño, organizadas en pequeños islotes o cordones.

En el adenoma paratiroideo las glándulas macroscópicamente son ovoides, de color naranja a café y de apariencia homogénea, y están recubiertas por una delgada cápsula de tejido conectivo. Histológicamente se caracteriza por la proliferación que forma un nódulo único compuesto por células principales predominantemente, en diversos patrones (nodular, trabecular, folicular, acinar, papilar), además de la disminución o ausencia de tejido adiposo y en ocasiones la presencia de tejido paratiroideo residual por fuera de la cápsula. Se han descrito adenomas predominantemente de células oxifílicas, pero éstos son raros y no tienen consecuencias endocrinológicas¹⁴.

Los criterios morfológicos que favorecen la malignidad son: IC, IV, IP, cápsula fibrosa gruesa, presencia de septos fibrosos entre las células neoplásicas, predominio del patrón de crecimiento trabecular, atipia citológica, mitosis, nucléolos y zonas de necrosis. El criterio de mayor importancia es la presencia de metástasis, pero este hallazgo es poco común y suele presentarse luego de mucho tiempo de identificada la enfermedad. El tumor típicamente se describe como lobulado, de consistencia ahulada a dura, rodeado de una cápsula fibrosa gruesa que se adhiere de manera extensa al tejido circundante. A pesar de lo señalado, hay lesiones que no cumplen todos los criterios de malignidad y no tienen características evidentes de ser benignas; estas lesiones se consideran adenomas atípicos⁸.

Todos los casos presentados de carcinoma mostraron varios criterios histológicos de malignidad; los que estuvieron ausentes fueron la IP y la metástasis ganglionar o a otro órgano, y sólo dos casos tuvieron al menos una mitosis en 10 campos de 40x. Sin embargo, la IV, la IC y la extensión a los tejidos blandos que rodean la cápsula son criterios de gran valor para el diagnóstico de carcinoma. En nuestra serie no se identificó ningún caso de adenoma atípico.

En ocasiones es muy difícil realizar con precisión el diagnóstico morfológico en las lesiones de paratiroides;

para ello se han descrito marcadores de inmunohistoquímica que pueden permitir realizar esta diferenciación. Dentro de los marcadores estudiados están la parafibromina y la PGP9.5.

En los estudios iniciales, diversos investigadores comenzaron a relacionar la expresión de la parafibromina en el carcinoma de paratiroides con su posible utilidad diagnóstica¹⁵. El primer estudio informado fue el de Tan, et al.¹⁶, quienes desarrollaron un anticuerpo monoclonal antiparafibromina y posteriormente realizaron inmunotinciones en 52 carcinomas y 108 lesiones benignas. Reportaron que la pérdida de la expresión de parafibromina tenía una sensibilidad del 96% y una especificidad del 99% en el diagnóstico del carcinoma de paratiroides.

La PGP9.5 ha tenido un amplio uso como marcador citoplásmico en los tumores neuroendocrinos, pero también se ha descrito en distintos tipos de neoplasias, incluso en el carcinoma de paratiroides, donde se señala que su positividad es frecuente¹¹. A lo largo de los años se ha tratado de establecer una relación entre la expresión de parafibromina y de PGP9.5 en el carcinoma de paratiroides. Howell, et al.¹¹ estudiaron la expresión de parafibromina y PGP9.5 en 146 tumores paratiroides y en 9 muestras de tejido normal. Concluyeron que la positividad citoplásmica para PGP9.5 tenía una sensibilidad del 78% para el diagnóstico de carcinoma paratiroideo y la negatividad completa de la parafibromina tenía una sensibilidad del 67% y una especificidad del 100%, por lo que la pérdida de expresión de parafibromina se correlacionaba adecuadamente con la positividad citoplásmica de la PGP9.5 y apoyaba el diagnóstico de carcinoma de paratiroides. Estos autores propusieron el uso de la PGP9.5 como complemento en el diagnóstico de los carcinomas de paratiroides.

En el presente trabajo se analizó la expresión inmunohistoquímica de ambos anticuerpos en las lesiones de la paratiroides. En dos casos de carcinoma de paratiroides la parafibromina fue difusamente negativa y en uno mostró una positividad moderada. En cambio, todos los casos de hiperplasia y adenoma de paratiroides mostraron una positividad difusa con intensidad moderada-intensa tanto en las células principales como en las oxifílicas. La

PGP9.5 fue positiva tanto en el citoplasma como en los núcleos de las células neoplásicas en los cuatro casos de carcinoma de paratiroides con una positividad de al menos el 40% con intensidad moderada-intensa. Respecto a los casos de hiperplasia y adenoma paratiroideo, la mayoría fueron negativos o mostraron positividad en parches, con intensidad leve-moderada. En el presente estudio la sensibilidad de la parafibromina en el diagnóstico de las lesiones benignas fue del 100% y en el carcinoma, del 66.7%, datos similares a los descritos anteriormente. La PGP9.5 tuvo una sensibilidad del 100% en el diagnóstico del carcinoma de paratiroides y en ausencia de expresión de esta proteína para el diagnóstico de las lesiones benignas tuvo una sensibilidad y especificidad del 90% en la hiperplasia y del 85% en el adenoma¹¹.

La importancia de diferenciar las lesiones malignas de las benignas en la paratiroides radica en la conducta terapéutica y el pronóstico del paciente. En caso de diagnóstico de carcinoma de paratiroides, el tratamiento quirúrgico consiste en la hemitiroidectomía ipsilateral con disección central de los ganglios linfáticos para intentar dejar libre de enfermedad al paciente, aunque se ha informado de que hasta el 50% de los pacientes presentan metástasis a distancia luego de un largo periodo de enfermedad y de que los pacientes mueren a causa de la hipercalcemia, más que por la enfermedad metastásica. Por otra parte, la resección quirúrgica es el tratamiento definitivo en los casos de hiperplasia y adenoma de paratiroides¹³.

En conclusión, a pesar de ser pocos los casos estudiados, se demuestra que la inmunohistoquímica es una herramienta útil adicional en el diagnóstico diferencial entre lesiones benignas y malignas de la glándula paratiroides. Sin embargo, la morfología aún representa el estándar de oro para el diagnóstico preciso en este grupo de enfermedades.

CONFLICTO DE INTERESES

Los autores declaran que no existe ningún conflicto de intereses ni fuentes de financiamiento.

BIBLIOGRAFÍA

1. Sharretts J, Kebedew E, Simonds W. Parathyroid cancer. *Sem Oncol*. 2010;37(6):580-90.
2. Fernández-Ranvier G, Khanafshar E, Jensen K, et al. Parathyroid carcinoma, atypical parathyroid adenoma, or parathyromatosis? *Cancer*. 2007;110(2):255-64.
3. Mangray S, Delellis RA. Parafibromin in the diagnosis of parathyroid carcinoma. *Adv Anat Pathol*. 2007;14:299-301.
4. Gill AJ, Clarkson A, Gimm O, et al. Loss of nuclear expression of parafibromin distinguishes parathyroid carcinomas and hyperparathyroidism-jaw tumor (HPT-JT) syndrome-related adenomas from sporadic parathyroid adenomas and hiperplasias. *Am J Surg Pathol*. 2006;30(9):1140-9.
5. O'Neill SS, Gordon CJ, Guo R, Zhu H, McCudden CR. Multivariate Analysis of Clinical, Demographic, and Laboratory Data for Classification of Disorders of Calcium Homeostasis. *Am J Clin Pathol*. 2011;135(1):100-7.
6. Zhu X, Shan C, Zhu Q, et al. Clinical value of calcium load test in differential diagnosis of different types of hyperparathyroidism. *Int J Clin Exp Med*. 2014;7(12):5445-52.
7. Truran PP, Johnson SJ, Bliss RD, Lennard TW, Aspinall SR. Parafibromin, Galectin-3, PGP9.5, Ki67, and Cyclin D1: Using an Immunohistochemical Panel to Aid in the Diagnosis of Parathyroid Cancer. *World J Surg*. 2014;38(11):2845-54.
8. Carlson D. Parathyroid pathology: hyperparathyroidism and parathyroid tumors. *Arch Pathol Lab Med*. 2010;134(11):1639-44.
9. Juhlin CC, Höög A. Parafibromin as a diagnostic instrument for parathyroid carcinoma-lone ranger or part of the posse? *Int J Endocrinol*. 2010;2010:324964.
10. Campbell LK, Thomas JR, Lamps LW, Smoller BR, Folpe AL. Protein Gene Product 9.5 (PGP9.5) Is Not a Specific Marker of Neural and Nerve Sheath Tumors: An Immunohistochemical Study of 95 Mesenchymal Neoplasms. *Mod Pathol*. 2003;16(10):963-9.
11. Howell V, Gill A, Clarkson A, et al. Accuracy combined protein gene product 9.5 and parafibromin markers for immunohistochemical diagnosis of parathyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab*. 2009;94(2):434-41.
12. Shane E. Clinical review 122: Parathyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab*. 2001;86(2):485-93.
13. Marcocci C, Cetani F, Rubin M, Silverberg S, Pinchera A, Bilezikian J. Review: parathyroid carcinoma. *J Bone Miner Res*. 2008;23(12):1869-80.
14. Prospero JD, Baptista PPR, Amary MFC, Santos PPC. Parathyroid glands: structure, functions and pathology. *Acta Ortop Bras*. 2009;17:53-7.
15. Cetani F, Ambrogini E, Viacava P, et al. Should parafibromin staining replace HRP2 gene analysis as an additional tool for histologic diagnosis of parathyroid carcinoma? *Eur J Endocrinol*. 2007;156(5):547-54.
16. Tan MH, Morrison C, Wang P, et al. Loss of parafibromin immunoreactivity is a distinguishes future of parathyroid carcinoma. *Clin Cancer Res*. 2004;10(19):6629-37.