

Caso N° 6

Dra. R. Ortiz

HISTORIA CLÍNICA

Hombre de 34 años sin antecedentes patológicos de interés que presenta tumefacción a nivel maxilar derecho, de crecimiento lento y de aproximadamente un año de evolución. La radiología muestra una tumoración maxilar derecha bien delimitada, que produce reabsorción de raíces dentales. Se observa una lesión heterogénea de 5 cm. de diámetro, con zonas radiolúcidas y áreas de esclerosis ósea asociada que comprime el seno maxilar derecho y el vestíbulo nasal sin infiltrarlos. Con la orientación diagnóstica de ameloblastoma se practica exéresis de la lesión por abordaje intraoral.

DESCRIPCIÓN ANATOMOPATOLÓGICA

Se remiten varios fragmentos hísticos irregulares que en conjunto miden 5 x 4 cm. A la sección presentan una superficie de corte heterogénea, con zonas de densidad ósea alternadas con otras de aspecto fibroso y con áreas hemáticas.

Corresponde a una tumoración fibroósea que muestra parcialmente una cápsula fibrosa. Se aprecia una proliferación de células fibroblásticas, focalmente de disposición arremolinada, sin atipias ni mitosis, con un estroma colágeno denso focalmente vascularizado. Se observan trabéculas óseas finas aisladas, de carácter bowenoide y focalmente formación de osteoide incipiente. Las trabéculas están rodeadas por células osteoblásticas y por ocasionales osteoclastos. Se identifican focos con células gigantes de tipo osteoclastico a menudo en relación a zonas de hemorragia.

DIAGNÓSTICO:FIBROMA OSIFICANTE (CEMENTO-OSIFICANTE) MAXILAR

EVOLUCIÓN

Tres meses después de la cirugía maxilar, el paciente presenta dolor óseo en diferentes partes del cuerpo, detectándose en la analítica una FA > 2000 con ?GT normal, hipercalcemia y aumento de la PTH.

La gamma grafía ósea muestra imágenes compatibles con una osteopatía metabólica del esqueleto secundaria al hiperpartiroidismo. La gamma grafía paratiroidea revela una hipercaptación focal patológica por debajo del polo inferior del lecho tiroideo izquierdo, compatible con un adenoma de paratiroides inferior izquierda.

Se realiza una paratiroidectomía inferior izquierda que demuestra un nódulo bien delimitado, de 3,5 cm., de coloración parduzca. Microscópicamente se observa una tumoración delimitada por una fina cápsula y con un patrón sólido constituido por una proliferación de células principales que se disponen en empalizada alrededor de los vasos. Focalmente se aprecian células de carácter oncocítico y un estroma formado por bandas fibrosas ricamente vascularizadas. Se observan abundantes estructuras quísticas delimitadas por células parenquimatosas.

Esta tumoración corresponde a un **ADENOMA DE CÉLULAS PRINCIPALES** de paratiroides inferior izquierda **CON MARCADA TRANSFORMACIÓN QUÍSTICA**.

En controles posteriores el paciente ha recuperado la normocalcemia y se ha ido constatando un descenso progresivo de los valores de FA y PTH.

COMENTARIO

La asociación de hiperparatiroidismo primario y tumores mandibulares del tipo fibromas cemento-osificantes se engloba dentro de un síndrome poco frecuente de hiperparatiroidismo primario familiar llamado síndrome HPT-JT.

El hiperparatiroidismo (HPT) primario familiar representa menos de un 10% de todos los HPT primarios y engloba a un grupo de alteraciones clínica y genéticamente heterogéneas. Entre ellas, el síndrome HPT-JT es el menos frecuente y puede representar entre un 0,2-0,5% de todos los casos de HPT primario.

El síndrome HPT-JT es una alteración autosómica dominante con alta penetrancia de HPT (80%). Se caracteriza por adenomas, solitarios o a veces dobles, o carcinomas de paratiroides y por tumores fibroósos mandibulares o maxilares. Algunas lesiones renales, entre ellas la enfermedad poliquística renal, hamartomas y adenomas renales, el tumor de Wilms adulto y el carcinoma papilar de células renales, se han asociado también con esta entidad

Los tumores paratiroides suelen aparecer en la 3^a-4^a décadas y la mayoría de ellos corresponden a adenomas, a menudo quísticos, que ocasionalmente recurren. La incidencia de carcinoma paratiroideo está aumentada en estos pacientes respecto a la población general y puede verse en un 15% del síndrome HPT-JT.

Aproximadamente el 50% de estos pacientes desarrollan tumores fibroósos mandibulares o maxilares en la adolescencia o juventud, que pueden recurrir y que presentan un curso independiente del adenoma paratiroideo. Se excluyen en este síndrome las lesiones óseas secundarias al HPT como el granuloma central de células gigantes o tumor pardo óseo.

El gen responsable del síndrome HPT-JT, HRPT 2, que codifica una proteína llamada parafibromina, se localiza en el cromosoma 1q 31.2. HRPT 2 parece actuar como un gen supresor tumoral, cuya inactivación está directamente asociada a la patogénesis del síndrome HPT-JT y al desarrollo de algunos tumores paratiroides.

Se han descrito numerosas mutaciones en el gen HRPT 2 que podrían ser responsables de la variación fenotípica que se da en este síndrome. Estas mutaciones aparecen también con elevada frecuencia en el carcinoma de paratiroides, siendo posible que éstas contribuyan en su patogenia en una fase inicial. También es posible que casos de carcinoma paratiroideo esporádico sean en realidad formas ocultas del síndrome HPT-JT. Así, la presencia de mutaciones en el gen HRPT 2 puede ser un marcador de potencial de malignidad en tumores paratiroides.

BIBLIOGRAFIA

- DeLellis RA, et al (eds.): World Health Organization Classification of Tumours. Pathology and Genetics of Tumors of Endocrine Organs. IARC Press: Lyon 2004
- Warnakulasuriya S et al. Familial Hyperparathyroidism associated with cementifying fibromas of the jaws in two siblings. Oral Surg Oral Med Oral Pathol 1985; 59: 269-274
- Jackson CE et al. Hereditary hyperparathyroidism and multiple ossifying jaw fibromas: A clinically and genetically distinct syndrome. Surgery 1990; 108:1006-13
- Teh BT et al. Autosomal dominant primary hyperparathyroidism and jaw tumor syndrome associated with renal hamartomas and cystic kidney disease: linkage to 1q21-q32 and loss of the wild type allele in renal hamartomas. J Clin Endocrinol Metab 1996; 81: 4204-4211
- Cavaco BM et al. The hyperparathyroidism-jaw tumour syndrome in a Portuguese kindred. Q J Med 2001; 94: 213-222

- Carpten JD et al. HRPT2, encoding parafibromin, is mutated in hyperparathyroidism-jaw tumor syndrome. *Nat Genet* 2002; 32: 676-680
- Howell VM et al. HRPT2 mutations are associated with malignancy in sporadic parathyroid tumours. *J Med Genet* 2003; 40: 657-663
- Shattuck TM et al. Somatic and germ-line mutations of the HRPT2 gene in sporadic parathyroid carcinoma. *N Engl J Med* 2003; 349: 1722-1729

