

Perspectiva quirúrgica del cuello en neoplasia endocrina múltiple tipo 1 (NEM1)

Montserrat Lemus Marcenaro^{1,a}, Catalina Fuchs González^{1,b}, Patricio Gac Espinoza^{1,c}

Surgical perspective of the neck in multiple endocrine neoplasia type 1 (MEN1)

Aim: To present our experience using intraoperative PTH monitoring in primary hyperparathyroidism surgery in patients with multiple endocrine neoplasia type I. **Materials and Methods:** Five patients with multiple endocrine neoplasia type I confirmed by genetic testing. They were evaluated by a multidisciplinary team. All cases underwent bilateral neck exploration and subtotal parathyroidectomy with intraoperative PTH monitoring. Clinical presentation, intraoperative findings and follow up are described. **Results:** All cases underwent bilateral neck exploration with PTH measurements at induction of anesthesia (basal) and then at 15 and 30 minutes from gland excision. In three cases the surgical plan was changed according to the results of PTH monitoring. All patients had normal recovery and were discharged in good conditions. Follow up to 34 months is presented. **Discussion:** No international guidelines on intraoperative PTH monitoring among patients with primary hyperthyroidism due to multiple endocrine neoplasia type I were found. Using intraoperative PTH monitoring could help tailoring each patient's treatment to individual needs for ultimately achieving prolonged eucalcemia.

Keywords: multiple endocrine neoplasia type I; primary hyperparathyroidism; PTH monitoring.

Resumen

Objetivo: Presentar la experiencia quirúrgica utilizando la titulación intraoperatoria de parathormona en cirugía índice por hiperparatiroidismo primario por neoplasia endocrina múltiple tipo 1. **Materiales y Métodos:** Cinco pacientes portadores de neoplasia endocrina múltiple tipo 1 confirmados con estudio genético. Todos los pacientes fueron evaluados de forma multidisciplinaria. Se realizó exploración cervical bilateral y paratiroidectomía subtotal con monitorización de parathormona intraoperatoria. Se describe la presentación, hallazgos intraoperatorios y seguimiento. **Resultados:** Se realizó exploración cervical bilateral en todos los casos, con medición de parathormona intraoperatoria basal, a los 15 y 30 minutos. Se realizaron cambios en la conducta quirúrgica de acuerdo con los resultados en 3 casos. Todos los pacientes tuvieron evolución habitual y fueron dados de alta en buenas condiciones. Se presenta el seguimiento a 34 meses. **Discusión:** No se encontraron recomendaciones internacionales respecto al uso de parathormona intraoperatoria en la cirugía primaria de pacientes portadores de NEM 1. Su uso podría facilitar el tratamiento individualizado de cada paciente con el objetivo de lograr la normocalcemia prolongada.

Palabras clave: neoplasia endocrina múltiple tipo 1; titulación PTH; hiperparatiroidismo primario.

¹Clinica Universidad de los Andes. Santiago, Chile.

^a<https://orcid.org/0009-0000-7663-0402>

^b<https://orcid.org/0009-0009-8505-2478>

^c<https://orcid.org/0000-0003-1653-6718>

Recibido el 2024-02-02 y aceptado para publicación el 2024-04-24

Correspondencia a:

Dra. Montserrat Lemus Marcenaro
malemus@miauandes.cl

E-ISSN 2452-4549



Introducción

El síndrome de neoplasia endocrina múltiple tipo 1 (NEM1) es una enfermedad hereditaria autosómica dominante rara, con una prevalencia estimada de 2-3 por 100.000 habitantes¹. El hiperparatiroidismo primario (HPT1) suele ser la primera manifestación de estos pacientes. La edad promedio al diagnóstico es

20 años, mientras que en el HPT1 esporádico es de 55 años². El tratamiento es quirúrgico¹. No existe un protocolo único de recomendaciones internacionales ni guías respecto al uso de parathormona intraoperatoria (PTHIO) en ese escenario. El objetivo es presentar la experiencia quirúrgica con titulación de PTHIO en paratiroidectomía subtotal más timectomía profiláctica, por vía cervical, en cinco pacientes con NEM1.

Materiales y Método

Se presenta una serie de casos de pacientes portadores de NEM1, operados entre 2021 y 2023. Fueron evaluados por un equipo multidisciplinario que incluyó endocrinólogos y cirujanos de cabeza y cuello. El estudio genético confirmatorio fue realizado en *Invitae Corporation* (San Francisco, California). Todos fueron resueltos de forma quirúrgica por un cirujano. Se consideró medición basal de PTHIO en el momento de la inducción anestésica. El valor de referencia para PTH del laboratorio es 15 a 65 pg/mL. Todo el tejido resecado (paratiroides y timo) fue enviado a biopsia diferida. Se describe la presentación, hallazgos intraoperatorios y seguimiento.

Resultados

Se presentan cinco casos de pacientes diagnosticados con HPT1 por NEM1, operados en nuestra institución entre marzo 2021 y noviembre 2023. Todos los casos fueron evaluados de forma multidisciplinaria y confirmados con estudio genético. En todos los casos se realizó exploración cervical bilateral con paratiroidectomía subtotal titulada por PTHIO y timentomía profiláctica. En ningún caso hubo hallazgos intratímicos. La titulación con PTHIO orientó la conducta quirúrgica en todos los casos. Todos los pacientes tuvieron una recuperación posoperatoria favorable. Se presentan datos pre y posquirúrgicos resumidos en la Tabla 1. Detalles intraoperatorios se presentan a continuación.

Tabla 1. Datos pre y posoperatorios de los pacientes

| Paciente | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
|----------------------------------|--|--|--|---|--|
| Sexo | Femenino | Masculino | Femenino | Masculino | Masculino |
| Edad al diagnóstico de HPT1 | 24 | 48 | 19 | 60 | 56 |
| Antecedentes | Nefrolitiasis | NEM 1: - TNE pancreático operado 2020 - Adenoma hipofisario en seguimiento | NEM1 en seguimiento | Tumor neuroendocrino pancreático | Nefrolitiasis NEM 1: - Adenoma hipofisario en seguimiento, |
| Laboratorio preoperatorio | Calcio 11,3 mg/dL PTH 87 pg/mL | Calcio 11,2 mg/dL PTH 204 pg/mL | Calcio 10,9 mg/dL PTH 126 pg/mL | Calcio 12,7 mg/dL PTH 413 pg/mL | Calcio 11,9 mg/dL PTH 121 pg/mL |
| Imágenes preoperatorias | Ecografía cervical y cintigrama paratiroideo: Probable adenoma paratiroideo inferior derecho | Ecografía cervical nódulo retrotiroideo LTD inferior y LTI superior Cintigrama paratiroideo nódulo retrotiroideo LTD inferior | Ecografía cervical sin hallazgos Cintigrama paratiroidea negativo | PET DOTATATE 2 nódulos retrotiroideos (bilateral) Ecografía cervical probable nódulo paratiroideo inferior Cintigrama paratiroideo negativo | Cintigrama paratiroideo nódulo en LTD inferior, |
| PTHIO final | 9 pg/mL | 58 pg/mL | 37 pg/mL | 42 pg/mL | 7,4 pg/mL |
| Biopsia | Hiperplasia hiperparatiroidea Timo involutivo | Hiperplasia paratiroidea Timo involutivo | Hiperplasia paratiroidea | Hiperplasia paratiroidea Adenoma paratiroideo Timo involutivo | Hiperplasia paratiroidea Adenoma paratiroideo atípico |
| Seguimiento (meses) | 10 | 36 | 25 | 6 | 4 |
| Laboratorio seguimiento (último) | Calcio 8,8 mg/dL PTH 55 pg/mL | Calcio 9,9 mg/dL, PTH 147 ng/mL, Vit D 15 mg/dL | Calcio 10,5 mg/dL, PTH 103 ng/mL, Vit D 24 mg/dL | Calcio 9,4 mg/dL, PTH 11 ng/mL, Vit D 33 mg/dL | Calcio 9,4 mg/dL, PTH 40 pg/mL |

HPT1 = Hiperparatiroidismo primario; NEM1 = Neoplasia endocrina múltiple tipo 1; PTHIO = Parathormona intraoperatoria.

Caso 1

En la cirugía se evidencian todas las glándulas aumentadas de tamaño, hasta 2 cm. PTH basal 126 pg/mL. Resección de paratiroides inferior izquierda y ambas derechas. PTH a los 15 minutos 12 pg/mL y 30 minutos 9 pg/mL. Dado este resultado se decide no reseca más tejido paratiroideo ni realizar autotrasplante de paratiroides.

Caso 2

En la cirugía se evidencian tres de las cuatro glándulas aumentadas de tamaño hasta 2,5 cm. PTH basal 241 pg/mL. Se resecan ambas paratiroides superiores. PTH a los 15 minutos 77 pg/mL por lo que se decide reseca un tercio de la glándula inferior derecha. PTH a los 30 minutos 58 pg/mL por lo que se decide no reseca más tejido.

Caso 3

En la cirugía se identifican las 4 paratiroides aumentadas aproximadamente 3 veces su tamaño normal. PTH basal 123 pg/mL. Se resecan las dos glándulas inferiores en *block* y aproximadamente la mitad de cada glándula superior, las que se marcan con clips quirúrgicos. PTH a los 15 minutos 37 pg/mL. Dado lo anterior se decide no reseca más tejido.

Caso 4

Durante la cirugía se observan tres paratiroides con hiperplasia difusa y una glándula con aumento de volumen localizado tipo adenoma (Figura 1). PTH basal 489 pg/mL. PTH 15 minutos 75 pg/mL, por lo que se decide resección adicional hasta conservar un tercio de la glándula superior derecha. PTH 45 minutos 42 pg/mL.

Caso 5

En la cirugía se identifican 4 glándulas, la superior derecha aumentada de tamaño hasta 2 cm, la que se reseca completamente; se resecan parcialmente las 3 restantes, quedando marcadas con clips. PTH basal 167 pg/mL, a los 15 minutos 35,2 pg/mL y 30 minutos 7,4 pg/mL.

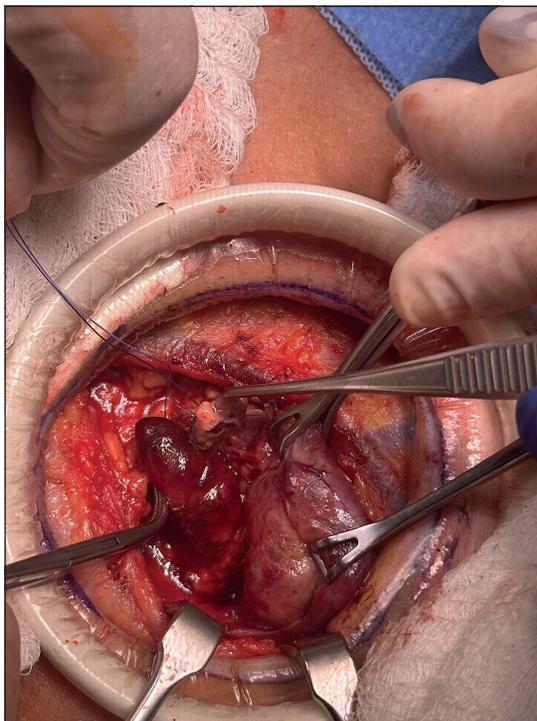


Figura 1. Adenoma paratiroideo sospechoso en paciente con neoplasia endocrina múltiple tipo 1.

tiene estudio genético negativo³. El HPT1 suele ser la primera manifestación. Se estima que a los 50 años, el 100% de los pacientes con NEM1 habrán sido diagnosticados con HPT1³.

El tratamiento del HPT1 por NEM1 es la paratiroidectomía, incluyendo a los pacientes asintomáticos, dado que las complicaciones óseas y renales son más severas que en los casos esporádicos^{1,3}. Algunos autores proponen criterios más selectivos para pacientes con NEM1 asintomáticos (Tabla 2) pues no hay evidencia que apoye un momento particular para operar^{1,3}.

Tabla 2. Indicaciones paratiroidectomía¹

| | |
|-------------------------|--|
| Indicación absoluta | 1. Calcio 1 mg/dl sobre el valor normal 2. PTH no suprimida |
| Fuertemente recomendada | Sin los criterios anteriores Signos y síntomas de hipercalcemia: <ul style="list-style-type: none"> ● Pérdida densidad mineral ósea ● Nefrolitiasis ● Deterioro función renal ● Fracturas patológicas ● Síntomas neurocognitivos |

Discusión

El diagnóstico de NEM1 es clínico en la presencia de dos o más tumores endocrinos clásicos: adenomas paratiroides con HPT1, tumores de hipófisis anterior o tumores neuroendocrinos duodenopancreáticos³. Se confirma con estudio genético pero 5-10% de los pacientes con diagnóstico clínico

El objetivo principal de la cirugía es lograr la normocalcemia prolongada, evitando el hipoparatiroidismo³. En pacientes jóvenes, esto debe balancearse con el riesgo de recurrencia (cerca a 50% a 15 años), reoperaciones y complicaciones quirúrgicas (12 a 33% en una reoperación)¹⁻⁵. Por esta razón, un objetivo secundario de la cirugía es facilitar una potencial reexploración.

Existe debate respecto a las distintas aproximaciones quirúrgicas, considerando el riesgo de HPT persistente, hipoparatiroidismo, recurrencia y reoperaciones a futuro.

La paratiroidectomía limitada, o menos que subtotal, consiste en la resección unilateral de 1 o 2 glándulas paratiroides. Teóricamente permite mantener normocalcemia y el *peak* de masa ósea, sin el riesgo de hipocalcemia, sin embargo la sensibilidad de las imágenes preoperatorias es limitada y la tasa de falla es mayor³⁻⁵.

La resección total con autotrasplante de paratiroides (RTAT) tiene la tasa más baja de HPT persistente o recurrente pero la mayor tasa de hipoparatiroidismo (hasta 25%)¹. Se define como hipoparatiroidismo persistente el nivel de PTH bajo después de 6 meses¹. El autotrasplante de paratiroides no está exento de problemas, siendo los más frecuentes la hiperplasia de las glándulas trasplantadas e incluso el HPT del autoinjerto, dificultades para localizarlas en la reoperación, tejido cicatricial e hipoparatiroidismo posterior¹.

La recomendación actual es la exploración cervical bilateral con paratiroidectomía subtotal (de 3,5 glándulas o resección de 7/8).

Durante la cirugía se identifican y examinan las 4 glándulas. Podría utilizarse biopsia intraoperatoria. La glándula de aspecto más normal o la más peque-

ña, con pedículo vascular adecuado, es elegida para mantenerse in situ, completa o un fragmento de ella. El resto de las glándulas son reseçadas, dejando un clip metálico o hilo de sutura no-absorbible en su lugar⁶. No hay consenso respecto al tamaño ideal de glándula remanente^{2,3,6}.

Esta cirugía tiene un riesgo de hipoparatiroidismo permanente de 39%, incluso mayor que la RTAT⁷.

Se recomienda la timectomía profiláctica cervical dado que un porcentaje de los pacientes son portadores de glándulas supernumerarias o ectópicas, y existe un riesgo de 2-3% de carcinoma tímico en pacientes NEM1^{1,2,8}.

La medición de PTHIO en HPT1 permite: 1. Conocer el basal de PTH el día de la cirugía, 2. Predecir el éxito de la cirugía de acuerdo a los distintos criterios internacionales (Tabla 3), 3. Sugerir la etiología multiglandular del HPT y 4. Alertar sobre el riesgo de eventual hipocalcemia durante el posoperatorio. En pacientes con NEM1, cuya enfermedad se conoce multiglandular, la PTHIO buscaría complementarse con las técnicas clásicas de resección.

La titulación de PTHIO puede predecir curación hasta en 98% de los casos de HPT1 esporádico, sin embargo, los pacientes con NEM1 tienen compromiso multiglandular y asincrónico, con menor tasa de cura bioquímica y mayor riesgo de hipoparatiroidismo^{6,9}. En un estudio que incluyó 161 pacientes con enfermedad multiglandular, la monitorización de PTHIO predijo el resultado de la paratiroidectomía en 97,5% de los casos¹⁰. La caída >50% del valor de PTHIO fue altamente predictora de cura en este grupo de pacientes¹⁰. Esto se contradice con otros estudios que han mostrado tasas de hiperparatiroidismo persistente de hasta 55% con ese valor

Tabla 3. Criterios para la determinación de PTHIO⁸

| criterio | Definición |
|--------------------|--|
| Miami | Caída PTHIO \geq 50% del valor pre-excisión 10 minutos posparatiroidectomía |
| Halle | Caída PTHIO del 50% del valor standard más alto (\leq 35 pg/mL), 15 minutos posparatiroidectomía |
| Vienna | Caída PTHIO \geq 50% del valor basal 10 minutos posparatiroidectomía |
| Vienna (5 minutos) | Caída PTHIO \geq 50% del valor basal 5 minutos posparatiroidectomía |
| Ann Arbor | Caída PTHIO \geq 50% del valor basal + valor dentro del intervalo de referencia, 5-10 minutos posparatiroidectomía |
| Rome | PTHIO \leq 35 pg/mL o caída PTHIO \geq 90% del basal |
| Aarhus | PTHIO \leq 20% del basal o valor dentro del intervalo de referencia, 5 minutos posparatiroidectomía |
| Rotterdam | PTHIO entre 100 y 200 pg/mL y caída del valor \geq 70% 10 minutos posparatiroidectomía o caída \geq 200 pg/mL y \geq 80% 10 minutos posparatiroidectomía |

PTHIO: parathormona intraoperatoria.

de corte. En un trabajo que evaluó específicamente a 52 pacientes con NEM1, operados con titulación de PTHIO, el corte en >75% de caída de PTHIO fue el mejor predictor de cura bioquímica (87%)⁷. En este estudio, 6 (11%) pacientes tuvieron hipoparatiroidismo persistente, 4 de ellos con PTHIO final bajo el valor de referencia para el laboratorio.

La titulación de PTHIO durante la exploración cervical bilateral en NEM1 no está establecida en las guías clínicas. Algunos centros no realizan medición PTHIO de rutina en pacientes con NEM 1 ya que es necesario revisar las 4 glándulas y reseca el tejido hiperplásico¹.

En relación a lo anterior, existe evidencia en la literatura que se contraponen a la idea de que las glándulas aumentadas de tamaño son hipersecretoras, demostrando que el tamaño e histopatología de una glándula paratiroides no se correlaciona con su actividad secretora¹¹.

Existe respaldo en guías internacionales que recomiendan el uso de PTHIO en las reoperaciones por HTP hereditario⁷.

La medición rutinaria de PTHIO permite titular de forma individual la resección de acuerdo a un objetivo de PTH (preestablecido para cada paciente) y no un objetivo fijo de cantidad de tejido remanente. La PTHIO en conjunto con las técnicas clásicas para HPT por enfermedad multiglandular permite aumentar o limitar la extensión de la resección en forma individualizada.

En los casos presentados, la titulación de PTHIO permitió ajustar la conducta quirúrgica, dado que la cantidad de tejido paratiroideo reseca se decidió que fue funcional, en base a los resultados de PTHIO, en contraposición a la recomendación actual de resección anatómica de tejido paratiroideo. En particular, en 4 casos se conservó más de un pedículo. En nuestra serie, el promedio de tejido reseca fue equivalente a 3 glándulas. La decisión de reseca más tejido o conservar más de un pedículo se tomó en base a la edad del paciente, la PTH basal y valores PTHIO resección, el aspecto de las glándulas y lo acordado con el equipo de endocrinología. En el seguimiento al corto y mediano plazo, ningún

paciente presenta evidencia de recidiva, ni requiere suplementación. Algunos pacientes han tenido alzas discretas de PTH en contexto de hipovitaminosis D.

Este trabajo representa un aporte en cuanto comunica una experiencia novedosa ampliando el uso de la PTHIO en la toma de decisiones intraoperatorias de pacientes portadores de HTP1 secundario a NEM1. Una de sus limitaciones es el seguimiento a corto plazo de algunos de sus pacientes. Perspectivas a futuro incluyen protocolizar las decisiones intraoperatorias de acuerdo a hallazgos estandarizados y la aproximación con nuevas tecnologías.

Conclusión

La medición de PTHIO es de utilidad en la resección de tejido paratiroideo por HPT primario en pacientes portadores de NEM1, facilitando un tratamiento individualizado al paciente de acuerdo a sus necesidades particulares según un objetivo de PTH.

Responsabilidades éticas

Protección de personas y animales. Los autores declaran que en este manuscrito no se han realizado experimentos en seres humanos ni animales.

Confidencialidad de los datos. Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

Financiación: Ninguna.

Conflictos de interés: Ninguno.

Rol

Montserrat Lemus Marcenaro: Adquisición de datos, escritura del borrador, investigación.

Catalina Fuchs González: Adquisición de datos, investigación.

Patricio Gac Espinoza: Conceptualización, revisión y edición del manuscrito.

Bibliografía

- Nobecourt P, Zagzag J, Asare E, Perrier N. Intraoperative decision-making and technical aspects of parathyroidectomy in young patients with MEN 1 related hyperparathyroidism. *Front Endocrinol.* 2018;9:618. DOI: 10.3389/fendo.2018.00618.
- Marx S. Recent topics around Multiple Endocrine Neoplasia Type 1. *J Clin Endocrinol Metab.* 2018;103(4):1296-301.
- Pieterman C, Valk G. Update on the clinical management of multiple endocrine neoplasia type 1. *Clinical Endocrinology* 2022;97:409-23.
- Wilhelm S, Wang T, Ruan D, Lee JA, Asa SL, Duh QY. et al. The American Association of Endocrine Surgeons Guidelines for Definitive Management

- of Primary Hyperparathyroidism. *JAMA Surg.* 2016;151(10):959-68.
5. Nilubol N, Weinstein L, Simonds WF, Jensen R, Marx S, Kebebew E. Limited Parathyroidectomy in Multiple Endocrine Neoplasia Type 1-Associated Primary Hyperparathyroidism: A Setup for Failure. *Ann Surg Oncol.* 2016; 23(2):416-23. DOI: 10.1245/s10434-015-4865-9.
 6. Dream S, Kuo L, Kuo J, Sprague S, Nwariaku FE, Wolf M, et al. The American Association of Endocrine Surgeons Guidelines for the Definitive Surgical Management of Secondary and Tertiary Renal Hyperparathyroidism. *Ann Surg.* 2022;276(3):141-76.
 7. Pieterman C, van Hulsteijn LT, den Heijer M, van der Luijt R, Bonenkamp JJ, Hermus RM, et al. Primary Hyperparathyroidism in MEN1 Patients: A Cohort Study With Longterm Follow-Up on Preferred Surgical Procedure and the Relation With Genotype. *Ann Surg.* 2012;255:1171-78.
 8. Iacobone M, Carnaille B, Palazzo F, Vriens M. Hereditary hyperparathyroidism- a consensus report of the European society of Endocrine Surgeons (ESES). *Langenbecks Arch Surg.* 2015;400:867-86.
 9. Bhangu J, Riss P. The role of intraoperative parathyroid hormone (IOPTH) determination for identification and surgical strategy of sporadic multiglandular disease in primary hyperparathyroidism (pHPT). *Best Pract Res Clin Endocrinol Metabol.* 2019;33(5): 101310 DOI: <https://doi.org/10.1016/j.beem.2019.101310>.
 10. Cayo AK, Sippel RS, Schaefer S, et al. Utility of Intraoperative PTH for Primary Hyperparathyroidism Due to Multigland Disease. *Ann Surg Oncol.* 2009;16:3450-54.
 11. Nilubol N, Weinstein L, Jensen R, Phan G, Libutti S, Marx S, et al. Utility of intraoperative parathyroid hormone monitoring in Patients with Multiple Endocrine Neoplasia Type 1- Associated Primary Hyperparathyroidism Undergoing initial parathyroidectomy. *World J Surg.* 2013;37(8):1966-72.