

Tumor pardo en esqueleto axial de dos pacientes con enfermedad renal crónica en diálisis

Brown tumor in the axial skeleton of two patients with chronic kidney disease in dialysis

JORGE ALBERTO CARRILLO-BAYONA, CARLOS ALBERTO AGUDELO-CARDONA, HAROLD ARIEL MUÑOZ-DÍAZ, ANA MARÍA ALVARADO-BENAVIDES, JULIANA ANDREA CAICEDO-RAMÍREZ, EDUARDO ADOLFO ZÚÑIGA-RODRÍGUEZ
• BOGOTÁ, D.C. (COLOMBIA)

Resumen

Los tumores pardos son una forma localizada de osteítis fibrosa no neoplásica, secundaria a hiperparatiroidismo (primario o secundario). Hacen parte de las alteraciones del metabolismo mineral y óseo de la enfermedad renal crónica (ERC). Se manifiestan como lesiones líticas, expansivas, asociadas a masas de tejidos blandos, que pueden estar localizadas en cualquier parte del esqueleto, con predilección por las costillas, clavículas, pelvis, fémur, huesos faciales y mandíbula. Reportamos dos casos de paciente con ERC en terapia de reemplazo renal (TRR), con hiperparatiroidismo secundario y tumores pardos localizados en mandíbula, arcos costales y cuerpos vertebrales, con manifestaciones radiológicas atípicas.

Conclusión: los tumores pardos hacen parte de las alteraciones óseas de los pacientes con ERC. El aspecto benigno en los estudios de imágenes (lesiones expansivas sin destrucción de la cortical) en el contexto de un paciente con hiperparatiroidismo, pueden sugerir el diagnóstico. (*Acta Med Colomb* 2018; 43: 221-225).

Palabras clave: *enfermedad renal crónica, desorden mineral óseo, hiperparatiroidismo, tumores pardos.*

Abstract

Brown tumors are a localized form of non-neoplastic osteitis fibrosa, secondary to hyperparathyroidism (primary or secondary). They are part of the alterations of the mineral and bone metabolism of chronic kidney disease (CKD). They manifest as lytic, expansive lesions associated to soft tissue masses that can be located in any part of the skeleton with predilection for the ribs, clavicles, pelvis, femur, facial bones and jaw. Two cases of patients with CKD in renal replacement therapy (RRT), with secondary hyperparathyroidism and brown tumors located in the jaw, costal arches and vertebral bodies, with atypical radiological manifestations are described.

Conclusion: brown tumors are part of the bone disorders of patients with CKD. The benign appearance in imaging studies (expansive lesions without destruction of the cortex) in the context of a patient with hyperparathyroidism, may suggest the diagnosis. (*Acta Med Colomb* 2018; 43: 221-225).

Key words: *chronic kidney disease, bone mineral disorder, hyperparathyroidism, brown tumors*

Dr. Jorge Alberto Carrillo-Bayona: Departamento Imágenes Diagnósticas Hospital Universitario Mayor Méderi - Universidad del Rosario. Departamento Imágenes Diagnósticas Hospital de San José - FUCS; Dr. Carlos Alberto Agudelo-Cardona: Residente Medicina Interna Universidad del Rosario; Dr. Harold Ariel Muñoz-Díaz: Fellow Neumología Universidad Nacional de Colombia; Dra. Ana María Alvarado-Benavides: Residente Radiología Universidad CES; Srta. Juliana Andrea Caicedo-Ramírez: Estudiante Medicina Universidad del Rosario; Dr. Eduardo Adolfo Zúñiga-Rodríguez: Departamento Nefrología Hospital Universitario Nacional, Renal Therapy Services (RTS). Facultad de Medicina Universidad Nacional de Colombia. Bogotá, D.C. (Colombia).

Correspondencia: Dr. Jorge Alberto Carrillo-Bayona. Bogotá, D.C. (Colombia).

E-mail: jorcarb@hotm.com

Recibido: 16/II/2018 Aceptado: 3/IX/2018

Introducción

La enfermedad renal crónica (ERC) es un problema de salud pública que afecta entre 5 y 10% de la población mundial. En el año 2017 la conferencia internacional KDIGO (*Kidney Disease: Improving Global Outcomes*) propuso el término de alteraciones metabólicas y óseas asociadas a enfermedad renal crónica para englobar las variaciones

minerales, repercusiones óseas y cardiovasculares presentes en estos pacientes (1).

Con la disminución de la función renal se deteriora progresivamente la homeostasis mineral, con variación en las concentraciones séricas de fósforo, calcio y cambios en los niveles séricos de hormona paratiroidea (PTH), vitamina D, factor de crecimiento fibroblástico 23 (FGF 23) y hormona

del crecimiento. El resultado final es hiperparatiroidismo secundario con alteraciones en la formación mineral y aumento de la fragilidad ósea.

La osteodistrofia renal se define como el conjunto de alteraciones morfológicas del tejido óseo esquelético asociadas a enfermedad renal crónica. En un concepto más amplio, agrupa los trastornos del metabolismo y la mineralización ósea asociados a esta condición, que incluyen: trastornos del metabolismo del calcio y el fósforo, alteración de la estructura y la composición del hueso, y calcificaciones extraesqueléticas (2, 3).

Entre las complicaciones óseas asociadas a hiperparatiroidismo (primario o secundario) se describen los tumores pardos, lesiones óseas benignas, relacionados con la expresión de remodelado óseo acelerado, secundario a niveles persistentemente elevados de PTH que determinan un incremento en la actividad osteoclástica y fibrosis peritrabecular progresiva.

Se describen dos casos de pacientes con alteración mineral-ósea secundaria a ERC, hiperparatiroidismo secundario y tumores pardos.

Caso 1

Paciente femenina de 37 años con antecedente de estenosis mitral severa, lupus eritematoso sistémico (LES), nefropatía lúpica grado VI y ERC en hemodiálisis desde hace 15 años quien consultó por cuadro clínico de dos semanas de evolución de dolor mandibular. La tomografía computarizada (TC) de cara evidenció lesiones líticas en mandíbula y pedículo de C3, engrosamiento del díploe con esclerosis y lesiones líticas con patrón en “sal y pimienta” (Figura 1). La TC de tórax demostró lesiones líticas en arcos costales y cuerpos vertebrales con masa asociada de tejido blando. La resonancia magnética (RM) de columna torácica evidenció lesiones en los cuerpos vertebrales y elementos posteriores, hipointensas en secuencias de T1 y T2, con desplazamiento del cordón medular, sin signos de mielopatía (Figura 2). Los paraclínicos de ingreso mostraron PTHi: 3127 pg/mL (VR 15- 65 pg/mL), fósforo 7.76 mg/dL (VR 2,5-4,5 mg/dL), Calcio iónico 1.22 mmol/L (1.16-1.22 mmol/L), indicando la presencia de hiperparatiroidismo. La biopsia del cuerpo vertebral de T10 evidenció lesión con células gigantes compatibles con tumor pardo (Figura 3).

Caso 2

Paciente masculino de 20 años con antecedente de mucopolisacaridosis y distrofia renal. ERC de larga evolución, con manejo inicial de TRR (diálisis peritoneal) y trasplante renal de donante cadavérico, que cursó con rechazo y pérdida del injerto, para retornar a diálisis peritoneal y posteriormente hemodiálisis. Presentó hiperparatiroidismo severo con PTH de 3259 pg/mL, que requirió paratiroidectomía en agosto de 2017. La radiografía de tórax previa a la paratiroidectomía evidenció masas dependientes de la

pared costal. La TC de tórax confirmó la presencia de lesiones líticas expansivas de las costillas, de aspecto benigno, compatibles con tumores pardos (Figura 4).



Figura 1. Tomografía contrastada de cara, reconstrucción sagital en ventana de hueso. Lesión lítica en el ángulo mandibular derecho (flecha negra). Engrosamiento del díploe con esclerosis y lesiones líticas que configuran un patrón en “sal y pimienta” (flecha blanca).

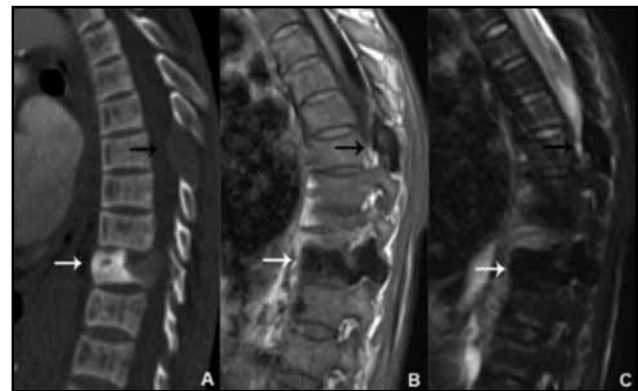


Figura 2. Tomografía contrastada de tórax, reconstrucción sagital en ventana de hueso (A) Resonancia magnética de columna torácica, T1 (B), y T2 (C) sagital. Disminución generalizada de la densidad ósea, con aumento del patrón trabecular. Lesión lítica en los elementos posteriores de T7, hipointensa en T1 y T2 que desplaza el cordón medular sin signos de mielopatía (flecha negra). Lesión lítica y blástica en el cuerpo vertebral de T10 hipointensa en las secuencias de T1 y T2 (flecha blanca).

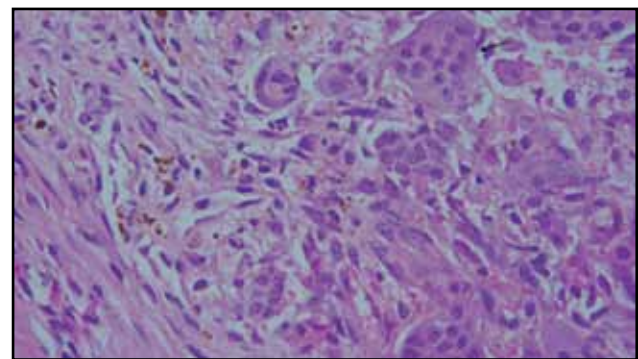


Figura 3. Hematoxilina-eosina 40x. Células gigantes multinucleadas tipo osteoclasto de diferentes tamaños distribuidas irregularmente sobre un estroma con abundantes fibroblastos y asociadas a depósitos de hemosiderina.



Figura 4. Radiografía de tórax, proyección anteroposterior (A). Masas con densidad de tejido blando en la pared del tórax, asociadas a lesiones expansivas de arcos costales. Tomografía axial contrastada de tórax (B). Ventana de tejidos blandos. Lesiones líticas en arcos costales, de bordes bien definidos, expansivas, con masa de tejido blando y calcificaciones (flechas).

Discusión

Las alteraciones del metabolismo óseo y mineral asociadas a ERC comprenden un conjunto de alteraciones que cursan con anomalías del calcio, fósforo, PTH, vitamina D y FGF23 que condicionan variaciones en el remodelado, mineralización, volumen, crecimiento, fragilidad ósea y calcificaciones cardiovasculares y/o de tejidos blandos (4).

En el curso temprano de la ERC, los riñones van perdiendo capacidad para excretar apropiadamente el fósforo (1).

Los niveles elevados de fósforo sérico aumentan los niveles de FGF23 (producida por osteocitos y osteoblastos para mejorar la fosfatúria) y suprimen la 1 alfa hidroxilasa renal con disminución de los niveles de 1.25 hidroxivitamin D, con reducción secundaria de la absorción intestinal de calcio y aumento de PTH (Figura 5).

En condiciones normales la PTH promueve la fosfatúria y la reabsorción renal de calcio. Sin embargo, en la ERC el riñón no responde de una manera adecuada. La consecuencia

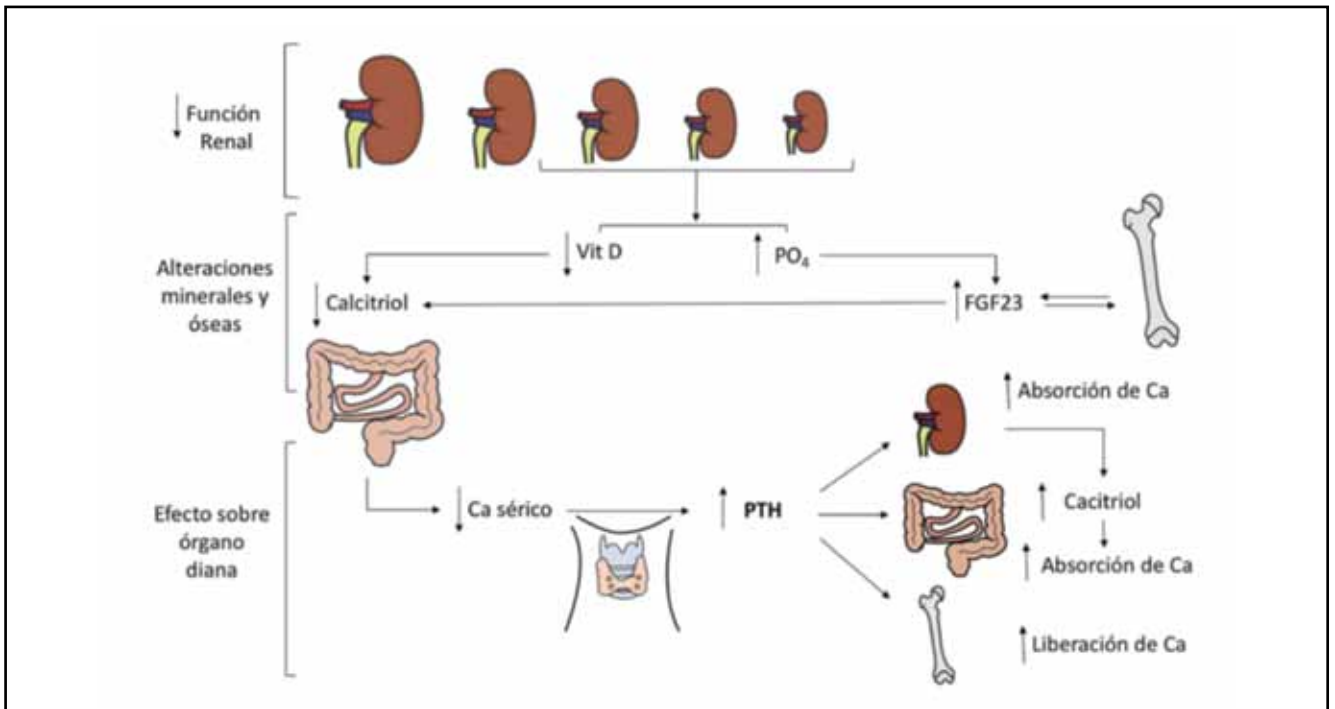


Figura 5. Esquema de la fisiopatología del hiperparatiroidismo secundario. Desde el estadio 3 en la ERC existe disminución de la síntesis de vitamina D y la excreción urinaria de fósforo, produciéndose aumento del fósforo sérico y del FGF 23. Lo anterior genera disminución en los niveles de calcitriol y reducción en la absorción intestinal de calcio. Como mecanismo compensatorio aumenta la producción de PTH, la cual promueve fosfatúria y reabsorción del calcio a nivel renal, liberación ósea de calcio, aumento del calcitriol y absorción intestinal de calcio. Enfermedad renal crónica (ERC); factor de crecimiento fibroblástico 23 (FGF 23); Hormona paratiroidea (PTH), Vitamina D (Vit D).

final de estas alteraciones es el aumento de la secreción y síntesis de PTH e hiperplasia paratiroidea difusa (hiperparatiroidismo secundario). Cuando el estímulo de la hiperplasia es prolongado aparecen células paratiroideas monoclonales con hiperplasia nodular y producción autónoma de PTH (5).

El hiperparatiroidismo secundario cambia el fenotipo del osteoblasto que reduce la secreción de colágeno tipo I y aumento en la producción de RANK ligando (factor importante en la diferenciación de osteoclastos), condicionando actividad resortiva que supera la formación ósea y produce una alteración en la morfología del hueso conocida como osteodistrofia renal. Esta entidad está asociada con un aumento de 2 a 14 veces del riesgo de fractura con respecto a la población general (6, 7).

Los tumores pardos, también conocidos como osteoclastomas, son una forma localizada y severa de osteítis fibrosa no neoplásica. Se pueden presentar en hiperparatiroidismo primario o secundario, con una incidencia reportada que va desde 1.5% hasta 13% (8). Histológicamente están formados por microhemorragias, con presencia de macrófagos y células gigantes multinucleadas del tipo osteoclástico en un estroma fibrovascular. Los depósitos de hemosiderina les confiere un color pardo, que origina su nombre (9).

Los tumores pardos se pueden presentar en cualquier parte del esqueleto, aunque los huesos más comúnmente afectados son costillas, clavículas, pelvis, fémur, huesos faciales y mandíbula (10).

La revisión sistemática de Baracaldo y colaboradores (127 pacientes con osteítis fibrosa severa y compromiso facial), estableció que el maxilar y la mandíbula son las localizaciones más frecuentes en cara de estas lesiones (11) (Tabla 1).

Manifestaciones radiológicas

El término de osteodistrofia renal se refiere a las anomalías musculoesqueléticas secundarias a alteraciones del metabolismo mineral y óseo de la ERC (1). Las manifestaciones radiológicas de la osteodistrofia renal reflejan los mecanismos fisiopatológicos de la enfermedad, relacionados con aumento de la actividad de los osteoclastos en el tejido óseo (9, 12). Agrupa radiológicamente: osteomalacia-raquitismo e hiperparatiroidismo secundario que incluye: osteopenia, tumores pardos y esclerosis ósea (12).

Tabla 1. Localización de tumores pardos en cara.

Localización	Frecuencia	Porcentaje (%)
Seno etmoidal	9	7.1
Hueso frontal	10	7.9
Mandíbula	73	57.5
Maxilar	93	73.2
Paladar	16	12.6
Cráneo	19	15.0
Esfenoides	5	3.9
Hueso temporal	1	0.8

La manifestación radiológica inicial evidente en pacientes con hiperparatiroidismo secundario a ERC es la resorción ósea. Este remodelamiento óseo puede localizarse en las regiones subperiósticas de las falanges mediales del segundo y tercer dedo, en la superficie subcondral de las articulaciones esternoclaviculares, acromioclaviculares y sacroilíacas, en la superficie endostal y en las regiones intracortical, subligamentaria y subtendinosa. Radiográficamente se caracterizan por lesiones líticas de bordes bien definidos. La resorción de hueso trabecular es característica en el cráneo, donde se define esclerosis alternada con áreas lucidas que configuran un patrón en “sal y pimienta” (16, 19).

En radiografía convencional los tumores pardos se presentan como lesiones líticas, únicas o múltiples, expansivas, de bordes bien definidos y localización variable (esqueleto axial o apendicular) (15). En TC se caracterizan por lesiones líticas, centrales o excéntricas, que en ocasiones se asocian a masa de tejido blando (16, 17). Las calcificaciones son evidentes en la TC como múltiples áreas densas (13).

La apariencia de los tumores pardos en RM depende de su composición. Las lesiones sólidas son hipointensas en las imágenes potenciadas en T1 y T2, con realce posterior a la administración de gadolinio. Los tumores que presentan áreas quísticas son hiperintensos en las secuencias potenciadas en T2 y pueden presentar niveles líquido-líquido secundarios a sangrado y efecto paramagnético relacionado con la presencia de hemosiderina. Este hallazgo es inespecífico y se presentan en otras lesiones como quistes óseos aneurismáticos y tumores de células gigantes (13, 18).

Además de las manifestaciones óseas, se pueden encontrar manifestaciones radiológicas extraesqueléticas como calcificaciones vasculares y de tejidos blandos. Las calcificaciones de los tejidos blandos en el contexto de un paciente con ERC e hiperparatiroidismo se pueden atribuir a los niveles elevados del calcio y fósforo extracelular (14). Las calcificaciones arteriales identificadas como imágenes radioopacas cilíndricas y las condrocalcinosis visualizadas como depósitos cálcicos radiopacos en grandes articulaciones, son más frecuentes en hiperparatiroidismo primario pero se pueden evidenciarse en pacientes con osteodistrofia renal (14).

El primer caso de nuestra revisión es interesante por la presentación simultánea de los tumores en mandíbula, columna y costillas. En el segundo paciente, la profusión y el tamaño de los tumores costales, no es frecuente en la actualidad y puede generar dificultades en el diagnóstico por imágenes, en particular en la radiografía.

Conclusiones

Los tumores pardos representan una forma localizada de osteítis fibrosa y se relacionan con un efecto directo de PTH en el hueso, con desbalance secundario entre los procesos de resorción y formación de hueso.

La incidencia de tumores pardos asociados a hiperparatiroidismo secundario ha disminuido de manera significativa.

Sin embargo, las alteraciones óseas de los pacientes con ERC constituyen una complicación potencial con morbilidad asociada y el grupo multidisciplinario que interviene en el seguimiento de estos pacientes (internistas, nefrólogos, endocrinólogos y radiólogos) deben conocer la fisiopatología y manifestaciones clínicas e imagenológicas de la entidad, que permitan un manejo oportuno y eficaz.

El aspecto benigno en los estudios de imágenes (lesiones expansivas sin destrucción de la cortical) en un contexto clínico adecuado (paciente con hiperparatiroidismo), pueden sugerir el diagnóstico de tumor pardo.

Referencias

- Executive summary of the 2017 KDIGO Chronic Kidney Disease–Mineral and Bone Disorder (CKD-MBD) Guideline Update: what's changed and why it matters. *Kidney International*. 2017; **92**: 26–36.
- Ott SM. Renal Osteodystrophy–Time for Common Nomenclature. *Curr Osteoporos Rep*. 2017; **15**(3):187-93.
- Rodríguez M, Lopez I, Muñoz J, Aguilera-Tejero E, Almaden Y. FGF23 and mineral metabolism, implications in CKD-MBD. *Nefrología*. 2012; **32**(3):275-8.
- Wei K, Yin Z, Xie Y. Roles of the kidney in the formation, remodeling and repair of bone. *J Nephrol*. 2016; **29**(3): 349-57.
- Portillo MR, Rodríguez-Ortiz ME. Secondary Hyperparathyroidism: Pathogenesis, Diagnosis, Preventive and Therapeutic Strategies. *Reviews in Endocrine and Metabolic Disorders*. 2017; **18**(1): 79-95.
- Hruska KA, Teitelbaum SL. Renal osteodystrophy. *N Engl J Med*. 1995; **333**(3): 166-74.
- Babayev R, Nickolas TL. Bone Disorders in Chronic Kidney Disease: An Update in Diagnosis and Management. *Semin Dial*. 2015; **28**(6): 645-53.
- Alfawareh MD, Halawani MM, Attia WI, Almusrea KN. Brown Tumor of the Cervical Spines: A Case Report with Literature Review. *Asian Spine J*. 2015; **9**(1): 110-20.
- María Cecilia GS, Patricia RS, Gianina SR, Jorge SZ, Esteban PH, Bolívar LO. Tumores pardos en múltiples localizaciones: manifestación de osteodistrofia renal severa. Caso Clínico / Brown tumors in multiple locations as a manifestation of severe renal osteodystrophy: Report of one cas. *Revista médica de Chile*. 2003 (10): 1183-1187.
- Gómez M, Riquelme P, Sirandoni G, Sapunar J, Príncipe E, Lee b. Tumores pardos en múltiples localizaciones: manifestación de osteodistrofia renal severa. Caso clínico. *Rev Med Chil*. 2003; **131**: 1183-1187.
- Baracaldo R, Bao D. Facial disfigurement due to osteitis fibrosa cystica or brown tumor from secondary hyperparathyroidism in patients on dialysis: A systematic review and an illustrative case report. *Hemodialysis International* 2015; **19**: 583–592.
- Jaime A, Rolando C, Daniel R. Osteodistrofia renal y trastornos del metabolismo y la mineralización ósea asociados a enfermedad renal crónica: Manifestaciones en radiología / Renal osteodystrophy and disorders of bone metabolism and mineralisation associated with chronic kidney disease: Radiological manifestations. *Revista chilena de radiología*. 2016 (1): 27-34.
- Razek A. Computed Tomography and Magnetic Resonance Imaging of Maxillofacial Lesions in Renal Osteodystrophy. *Journal of Craniofacial Surgery*. 2014; **25**(4): 1354-7.
- Lim CY, Ong KO. Pictorial Review: Various musculoskeletal manifestations of chronic renal insufficiency. *Clinical Radiology*. 2013; **68**: 397-411.
- Hernán CC, Ana AP, Carolina C, Lucrecia K, Enrique AP. Tumor pardo como manifestación inicial de hiperparatiroidismo primario Brown tumor as the initial manifestation of primary hyperparathyroidism. *Medicina (Buenos Aires)*. 2008 (3): 219-221.
- Jevtic V. Imaging of renal osteodystrophy. *European Journal of Radiology*. 2003; **46**: 85-95.
- Chang CY, Rosenthal DI, Mitchell DM, Handa A, Kattapuram SV, Huang AJ. Imaging Findings of Metabolic Bone Disease. *RadioGraphics*. 2016; **36**(6): 1871-87.
- Hong WS, Sung MS, Chun KA, Kim JY, Park SW, Lee KH, et al. Emphasis on the MR imaging findings of brown tumor: a report of five cases. *Skeletal Radiology*. 2011; **40**(2): 205-13.
- Resnick D, Kransdorf MJ. Bone and joint imaging: Filadelfia (Pensilvania, Estados Unidos) Elsevier Saunders 2005 3rd ed; 2005; **12**(47): 517-6.