

## Caso clínico

# Adenoma atípico de paratiroides gigante con hipercalcemia severa y tumores pardos múltiples

Javier R. Murillo Valle <sup>1</sup>, Karla B. Gómez Leyva <sup>1</sup>, Rosa J. Bazalar Saavedra <sup>1</sup>

<sup>1</sup>Hospital Vitarte, Lima, Perú

**Cómo citar:** Murillo Valle JR, Gómez Leyva KB, Bazalar Saavedra RJ. Adenoma atípico de paratiroides gigante con hipercalcemia severa y tumores pardos múltiples. Rev Colomb Endocrinol Diabet Metab. 2025;12(3):e964. <https://doi.org/10.53853/encr.12.3.964>

Recibido: 09/Junio/2025

Aceptado: 27/Agosto/2025

Publicado: 20/Octubre/2025

## Resumen

**Introducción:** el adenoma atípico de paratiroides (APA) es una neoplasia infrecuente con comportamiento intermedio entre el adenoma benigno y el carcinoma, caracterizado por hipercalcemia severa y, en casos avanzados, lesiones óseas líticas como los tumores pardos. Estas manifestaciones pueden simular procesos metastásicos, dificultando el diagnóstico oportuno.

**Objetivo:** describir un caso clínico de APA gigante con múltiples tumores pardos que simulaban metástasis óseas, destacando los hallazgos clínicos, diagnósticos e histopatológicos, así como la evolución posquirúrgica y su seguimiento a largo plazo.


Presentación del caso: mujer de 33 años con dolor óseo crónico, debilidad muscular progresiva y pérdida ponderal significativa. Al examen físico destacaban tumoración mandibular y masa cervical. Los estudios bioquímicos revelaron hipercalcemia (14,16 mg/dl), PTH elevada (725 pg/ml) y fosfatasa alcalina aumentada (1183 U/l). Las imágenes mostraron múltiples lesiones líticas óseas compatibles con tumores pardos. La gammagrafía SESTAMIBI localizó un adenoma en el lóbulo tiroideo izquierdo. La paciente fue sometida a paratiroidectomía, confirmándose el diagnóstico de APA. El seguimiento por dos años mostró normalización bioquímica y mejoría clínica y radiológica sostenida.

**Discusión y conclusión:** el APA es un diagnóstico de exclusión que requiere evaluación histopatológica e inmunohistoquímica para diferenciarlo de entidades malignas. Su presentación clínica puede ser engañosa y confundirse con patología metastásica. La cirugía sigue siendo el pilar del tratamiento, con un rol fundamental del seguimiento a largo plazo para detectar recurrencias o progresión. Este caso subraya la importancia de considerar etiologías endocrinas como el APA ante lesiones óseas agresivas. El diagnóstico preciso y el abordaje oportuno permiten revertir complicaciones graves y mejorar el pronóstico funcional del paciente.

**Palabras clave:** hiperparatiroidismo primario, adenoma atípico, tumores pardos, lesiones líticas óseas, hipercalcemia, cirugía de paratiroides, seguimiento clínico.

## Destacados

- El adenoma atípico de paratiroides es una entidad infrecuente que puede presentarse con lesiones óseas líticas múltiples, simulando un cuadro metastásico. Su reconocimiento oportuno evita intervenciones innecesarias.
- Los tumores pardos, aunque poco frecuentes en la actualidad, son una expresión de hiperparatiroidismo severo no diagnosticado. Su aparición obliga a descartar causas endocrinas en lesiones óseas atípicas.
- La inmunohistoquímica es una herramienta clave para diferenciar entre adenoma atípico y carcinoma de paratiroides, especialmente en lesiones de gran tamaño con comportamiento agresivo.
- El tratamiento quirúrgico precoz y el seguimiento clínico permiten revertir las complicaciones bioquímicas y óseas, incluso en presentaciones avanzadas como las descritas en este caso.

 **Correspondencia:** Javier Roberto Murillo Valle, carretera central, km 7.5, Ate, CP 15491, Lima, Perú.  
Correo-e: [javiermurillov@hotmail.com](mailto:javiermurillov@hotmail.com)

## Giant atypical parathyroid adenoma with severe hypercalcemia and multiple brown tumors

### Abstract

**Background:** Atypical parathyroid adenoma (APA) is a rare neoplasm with features between benign adenoma and carcinoma. It often presents with severe hypercalcemia and lytic bone lesions such as brown tumors, which may mimic metastatic disease, complicating the diagnosis.

**Purpose:** To describe a case of giant APA with multiple brown tumors mimicking bone metastases, highlighting clinical, biochemical, imaging, and histopathological findings, as well as treatment and follow-up.

**Case presentation:** A 33-year-old woman presented with chronic bone pain, progressive muscle weakness, and significant weight loss. On examination, she had a mandibular mass and a left cervical nodule. Labs showed hypercalcemia (14.16 mg/dL), elevated PTH (725 pg/mL), and high alkaline phosphatase (1183 U/L). Imaging revealed multiple lytic lesions suggestive of brown tumors. A SESTAMIBI scan localized a left parathyroid adenoma. She underwent parathyroidectomy, and histopathology confirmed APA. Postoperatively, PTH and calcium levels normalized. At two-year follow-up, the patient showed sustained clinical and radiologic improvement.

**Discussion and conclusion:** APA is a diagnosis of exclusion and requires histological and immunohistochemical evaluation to differentiate it from malignancy. Although its presentation can be misleading, timely surgical intervention usually results in favorable outcomes. Long-term follow-up is essential to monitor recurrence. This case highlights the importance of considering endocrine causes like APA in patients with aggressive bone lesions. A multidisciplinary approach with early diagnosis and surgery can significantly improve prognosis and reduce complications.

**Keywords:** Primary hyperparathyroidism, atypical adenoma, brown tumors, lytic bone lesions, hypercalcemia, parathyroid surgery, clinical follow-up.

### Highlights

- Atypical parathyroid adenoma is a rare condition that can present with multiple lytic bone lesions, mimicking metastatic disease. Early recognition prevents unnecessary interventions.
- Brown tumors, though uncommon today, reflect undiagnosed severe hyperparathyroidism. Their presence should prompt evaluation for endocrine causes of bone lesions.
- Immunohistochemistry plays a critical role in distinguishing atypical adenoma from parathyroid carcinoma, especially in large, aggressive tumors.
- Early surgical management and close follow-up can reverse biochemical and skeletal complications, even in advanced clinical scenarios like the one presented here.

### Introducción

El hiperparatiroidismo primario (HPTP) se caracteriza por una elevación de la parathormona (*PTH*, según sus siglas en inglés) sérica, provocando hipercalcemia, hiper calciuria y, a veces, hipofosfatemia. Afecta predominantemente a personas de mediana edad, especialmente a mayores de 50 años, con una prevalencia del 0,8%. En un estudio poblacional realizado en Escocia, la incidencia anual oscila entre 4 y 6 casos por cada 10000 personas-año, con una prevalencia del 0,8% en doce años (1). La mayoría de los casos de HPTP provienen de un solo adenoma paratiroides (85,0%), mientras que otras etiologías incluyen la hiperplasia (5,0%), los adenomas múltiples (<5,0%), el cáncer (<1,0%) y el adenoma paratiroides atípico (0,5-4,4%) (2-3).

El adenoma paratiroides atípico (APA) se presenta como una causa poco frecuente que origina el hiperparatiroidismo, generalmente acompañado de hipercalcemia grave, dolor lumbar, pérdida de peso, hiporexia, lesiones orales y niveles elevados de *PTH*. Otras manifestaciones pueden incluir nefrolitiasis, lesiones óseas (como las lesiones de células gigantes o tumores pardos) y nódulos subcutáneos en la zona cervical (3-4). Este tumor presenta un potencial maligno incierto, lo que plantea dilemas diagnósticos y terapéuticos, presentando perfiles bioquímicos y clínicos más agresivos en comparación con las HPTP, caracterizadas por niveles elevados de calcio, *PTH* y fosfatasa alcalina, junto con adenomas de mayor tamaño (5-6).

A continuación, se describe el caso de una mujer con hipercalcemia con tumoración cervical

palpable con múltiples lesiones óseas simulando metástasis óseas y que resultó ser un adenoma paratiroideo atípico de gran tamaño con múltiples tumores pardos.

### Presentación del caso

Una paciente de 33 años originaria de Huaraz, Perú, informó haber experimentado un dolor musculoesquelético difuso desde hace un año, acompañado de una reducción de la fuerza muscular, que afectó particularmente a los músculos proximales, lo que dificultó su capacidad para subir escaleras. La debilidad y el dolor progresaron hasta el punto de necesitar el uso de silla de ruedas. Además, ha experimentado una disminución del apetito y una reducción de peso de unos 22 kg. Su historial incluye dolor lumbar recurrente tratado con analgésicos, sin radiografías ni evaluaciones de la función renal.

Dos meses antes de su hospitalización, la paciente desarrolló un tumor en el lado izquierdo de la mandíbula, lo que le provocó dificultades para comer debido a una lesión blanda en la cavidad oral. Tras una evaluación realizada por un cirujano de cabeza y cuello, una biopsia reveló una proliferación fusocelular fibroblástica caracterizada por la formación de células gigantes y hueso. Debido a la sospecha de HPTP, fue dirigida al departamento de Endocrinología del hospital.

A la exploración física presentó: 46 kg de peso, índice de masa corporal (IMC) de 18,6 kg/m<sup>2</sup>, frecuencia cardíaca (FC) de 68 latidos

por minuto, frecuencia respiratoria (FR) de 20 rpm, presión arterial (PA) de 110/72 mmHg, palidez y emaciación. Se observó un tumor a nivel mandibular izquierdo, mucosa oral seca y un tumor ulcerativo blando y no purulento a nivel premolar. Se palpaba un tumor no doloroso de aproximadamente 2 cm en el lóbulo tiroideo izquierdo, acompañado de una disminución de la fuerza muscular (3/5), así como dolor al mover las extremidades superiores e inferiores.

Los resultados de laboratorio revelaron un nivel corregido de calcio de 14,16 mg/dl (rango normal = 8,6–10,3 mg/dl), fósforo sérico de 1,2 mg/dl (rango normal = 2,5–4,8 mg/dl), fosfatasa alcalina (ALP) de 1183 UI/L (normal = <240 UI/L) y función renal normal. Se estableció un diagnóstico de hipercalcemia severa y se administró cloruro de sodio (ClNa) al 0,9% de 1000 cc cada cuatro horas y 40 mg de furosemida por vía intravenosa, con una reducción de los niveles de calcio a 13,1 mg/dl. La *PTH* fue de 725 pg/ml (normal = 15–65 pg/ml).

Los resultados adicionales incluyeron un nivel de calcio urinario de 361 mg/día en 24 horas, creatinina sérica de 0,82 mg/dl, albúmina sérica de 3,69 g/dl (normal = 3,5–5 g/dl), hemoglobina de 7,7 g/dl (normal = 11–13 g/dl), T4 libre de 1,02 ng/dl (normal = 0,8–1,8 ng/dl), TSH de 1,68 UI/ml (normal = 0,5–5 UIU/ml) y niveles normales de prolactina de 16 ng/ml (normal = 5–25 ng/ml). Se le diagnóstico HPTP (adenoma paratiroideo frente a carcinoma paratiroideo) y deficiencia de vitamina D sérica (25 (OH) D) de 19,1 ng/ml (normal = 30–50 ng/ml) (tabla 1).

**Tabla 1.** Resumen de los variables bioquímicos al ingreso, operatorio y posoperatorio del paciente

Variables	inicio	operatorio	2 día	2 semanas	3 mes	9 meses	24 meses	VR
PTHi	725	1011	<5,5	61	21	78	36	15-65 pg/ml
Ca sérico corregido	14,16	9,94	5,2	8,7	9	9	8,9	8,6-10,3 mg/dl
Fosfatasa alcalina	1183	1211	1206	490	186	92	50	<240 U/l
F sérico	1,2		0,89	2,6	3	4,1	3,9	2,5-4,8 mg/dl
25OH vit D	10	39			32		36	30-50 ng/ml
Osteocalcina				175	78,5	35	22,9	11-43 ng/dl
Albúmina	3,69	3,80		2,42	3,93	3,4		3,5-5 g/dl
TSH	1,68		2,17			1,93		0,5-5 Uui/ml
T4L	1,02		2,02			1,33		0,8-1,8 ng/dl
Cr orina 24h	0,5							1-2 g/24 h
Ca orina 24	1206							50-300 mg/24 h

**Nota.** Ca: calcio; Cr: creatinina; F: fósforo; PTHi: hormona paratiroidea intacta; T4L: tiroxina libre; TSH: hormona estimulante de la tiroides; VR: valores de referencia.

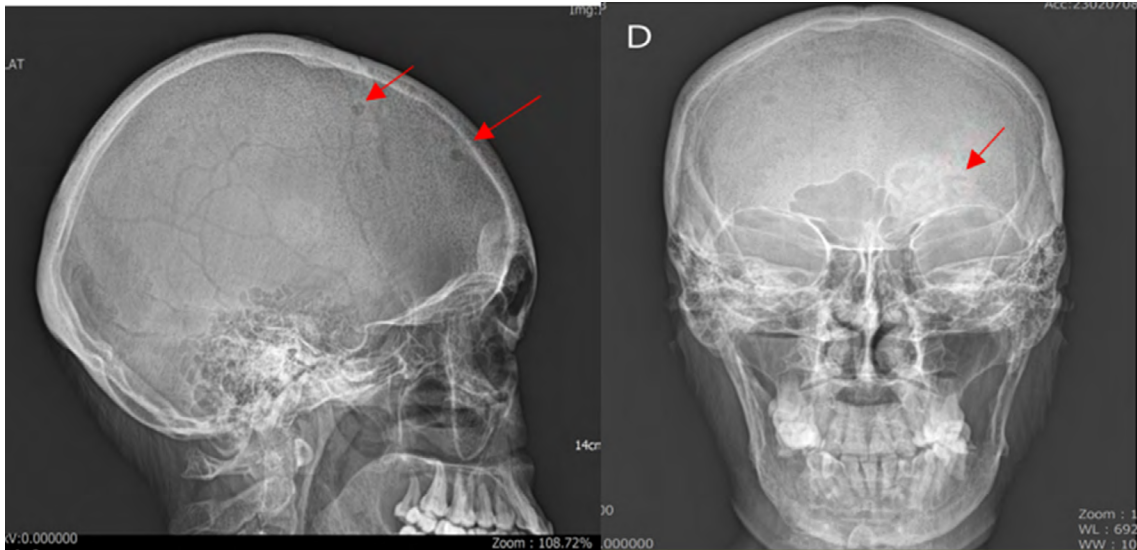
**Fuente:** elaboración propia

### Imágenes diagnósticas

Un estudio que incluyó un examen óseo reveló las presentaciones típicas del HPTP. Se observó la presencia de osteopenia difusa acompañada de numerosos tumores pardos, también conocidos como osteítis fibrosa quística. Al analizar la radiografía de cráneo, se observaron múltiples lesiones líticas a nivel de calota craneal, lesión osteoblástica de aspecto benigno en seno frontal izquierdo, lesión esclerótica proyectada a nivel de huesos parietales y en rama mandibular izquierda (figura 1).

Además, en la tomografía computarizada (TEM) se observó, a nivel del maxilar izquierdo, una tumoración osteolítica expansiva con

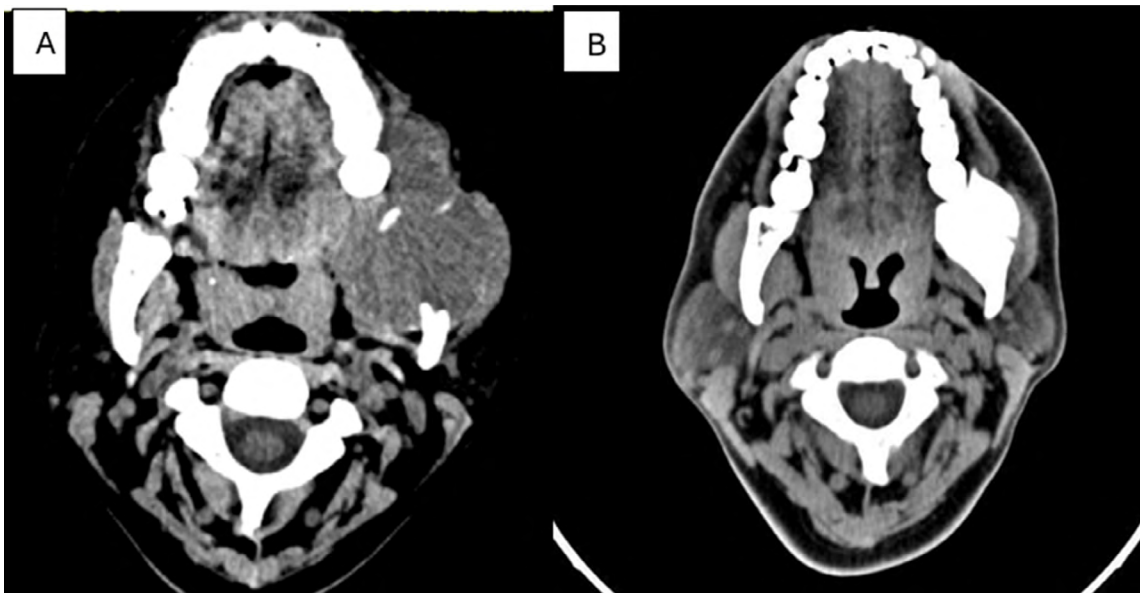
destrucción y remodelado cortical, múltiples lesiones osteolíticas en cuerpo de maxilar inferior, lámina escamosa de hueso temporal derecho, hueso frontal izquierdo y primeros arcos costales bilaterales (figura 2). En la TEM pélvica se observaron múltiples tumoraciones líticas expansivas en huesos ilíacos, pubis, sacro y fémur derecho (figura 3). La presencia de características de desmineralización fue evidente en todas las imágenes radiográficas, ratificada por una densitometría ósea en la que se observó osteoporosis a nivel de columna lumbar, caderas y antebrazos derechos. Por último, en los resultados de una ecografía renal se observó litiasis de 5,4 mm en el cáliz superior derecho y múltiples litiasis en ambos riñones.



**Figura 1.** Radiografía de cráneo en incidencia anteroposterior (AP) y lateral (LAT)

**Nota.** La radiografía muestra múltiples lesiones que configuran un patrón apollillado a nivel de la calota craneal. El hueso frontal a nivel de su aspecto izquierdo muestra lesión radiopaca, esclerosada, de márgenes definidos, con transición estrecha y mide 33 mm × 28 mm.

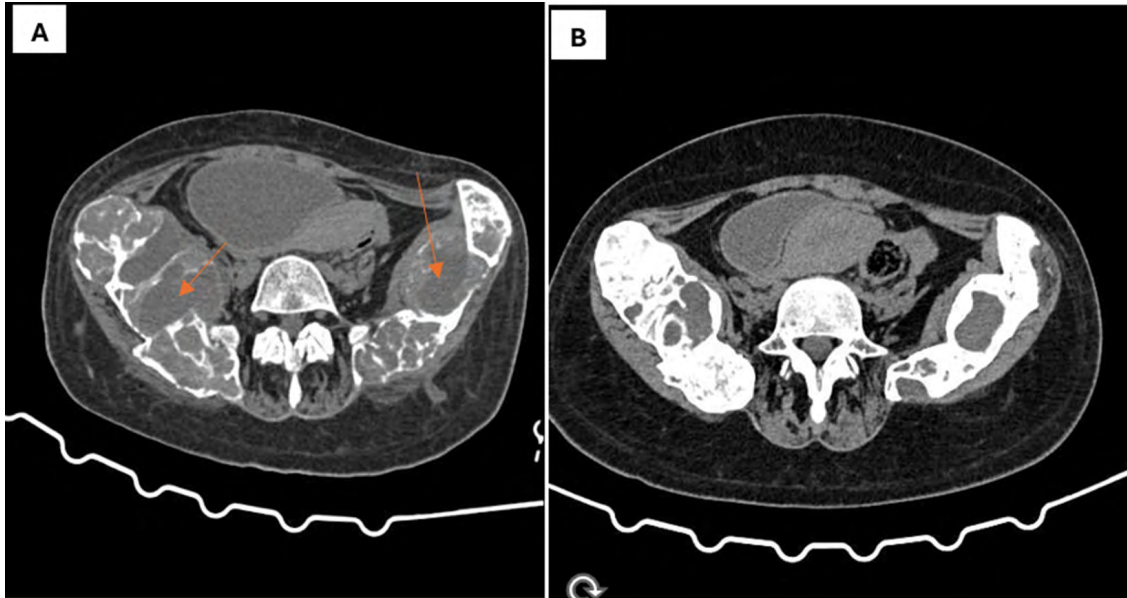
**Fuente:** archivo de radiología del hospital.



**Figura 2.** Tomografía axial computarizada de cuello en fase sin contraste

(A) Corte axial que muestra una lesión expansiva a nivel de la rama izquierda del maxilar inferior, que condiciona adelgazamiento de la cortical ósea. La lesión presenta densidad de partes blandas (UH 35–45); (B) Control a un año después de la cirugía, donde se observa una lesión expansiva en la rama izquierda del maxilar inferior de 35 mm × 23 mm, evidenciando disminución del tamaño respecto al estudio previo (40 mm × 38 mm).

**Fuente:** archivo de radiología del hospital.



**Figura 3.** Tomografía computarizada

3A) Lesiones expansivas en ambos huesos ilíacos. En el ilíaco derecho, la lesión medía 137 mm × 108 mm × 100 mm, con nivel líquido-líquido y se extendía desde la espina ilíaca hasta el reborde acetabular, sin afectar la articulación coxofemoral derecha. En el ilíaco izquierdo, la lesión medía 120 mm × 87 mm × 50 mm, con nivel líquido-líquido; 3B) Un año después de la cirugía, se aprecian múltiples imágenes líticas en huesos ilíacos con bordes escleróticos que han disminuido en tamaño, las cuales deforman la cortical ósea.

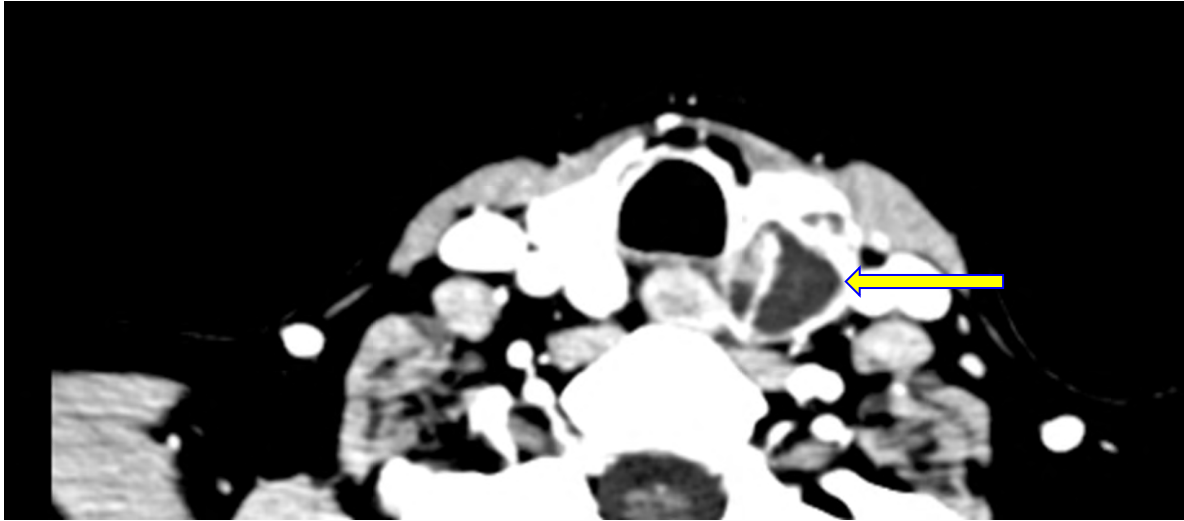
**Fuente:** archivo de radiología del hospital.

Para la localización del tumor paratiroideo, se le tomó una ecografía de tiroides que mostró en el lóbulo tiroideo izquierdo (LTI) un nódulo sólido con área de degeneración coloide que midió aproximadamente 29,7 mm × 17,3 mm × 17,6 mm. En la TAC se observó una lesión neoformativa mixta de aspecto benigno, ubicada en región tiroidea posterior, la cual podía corresponder a adenoma paratiroideo izquierdo sin evidencia de infiltración en estructuras adyacentes (figura 4). Además, se realizó una gammagrafía SESTAMIBI con tecnecio 99 que confirmó la presencia de adenomas en el LTI sin ninguna lesión ectópica.

### Tratamiento y evolución

Durante la hospitalización, el tratamiento de la hipercalcemia implicó la administración de ClNa al 0,9% y de 40 mg de furosemida por vía intravenosa

cada 12 horas. A pesar de estas intervenciones, los niveles séricos de calcio permanecieron elevados (11,2 mg/dl). Posteriormente, se administró una dosis intravenosa única de 4 mg de ácido zoledrónico y 50000 UI semanales de vitamina D3. Posteriormente, se incorporaron 30 mg de cinacalcet cada 12 horas. La cirugía se realizó con niveles calcio sérico corregido de 9,94 mg/dl, de 25 OH de vitamina D de 39 ng/ml y niveles de parathormona intacta (*PTHi*) de 1011 pg/ml. La evaluación posoperatoria inmediata reveló una medición de *PTHi* inferior a 5,5 pg/ml. Transcurridas 24 horas después de la cirugía, los niveles de calcio disminuyeron a 6,4 mg/dl, presentando síntomas de síndrome hueso hambriento; el tratamiento consistió inicialmente en la administración de gluconato de calcio, seguido de una transición a la administración oral y al calcitriol.



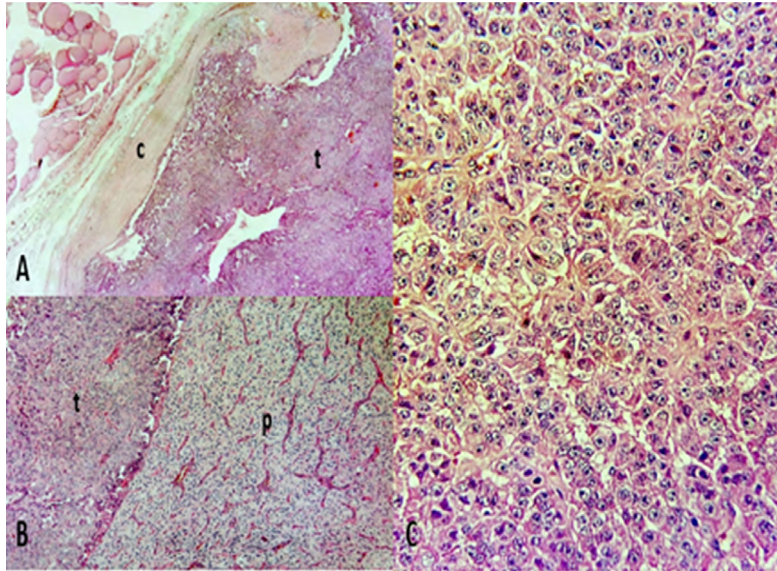
**Figura 4.** Corte axial de TAC de cuello, con fase sin contraste y contrastada

**Nota.** Se observa lesión nodular hipodensa que no muestra realce significativo al medio de contraste, localizada a nivel posterior de lóbulo tiroideo izquierdo, el cual desplaza y deforma.

**Fuente:** archivo de radiología del hospital.

La histopatología en este caso fue característica de tumor atípico de paratiroides de 4,2 g (figura 5). El estudio de inmunohistoquímica presentó neoplasia con inmunofenotipo de origen paratiroideo (GATA-3 positivo) y estirpe celular endocrino (sinaptofisina positiva). La negatividad del marcador TTF-1 indicó que la neoplasia no presentaba origen tiroideo, por lo que se descartaron diagnósticos diferenciales de tumores tiroideos. El marcador Ki-67 indicó un índice proliferativo de 5,0-10,0% (figura 6). En este caso, la diferenciación histológica respecto al carcinoma paratiroideo fue decisiva. La lesión evidenció atipias citológicas y mitosis ocasionales, sin embargo, no se encontró invasión capsular, vascular, perineural ni metástasis, criterios indispensables para establecer malignidad según

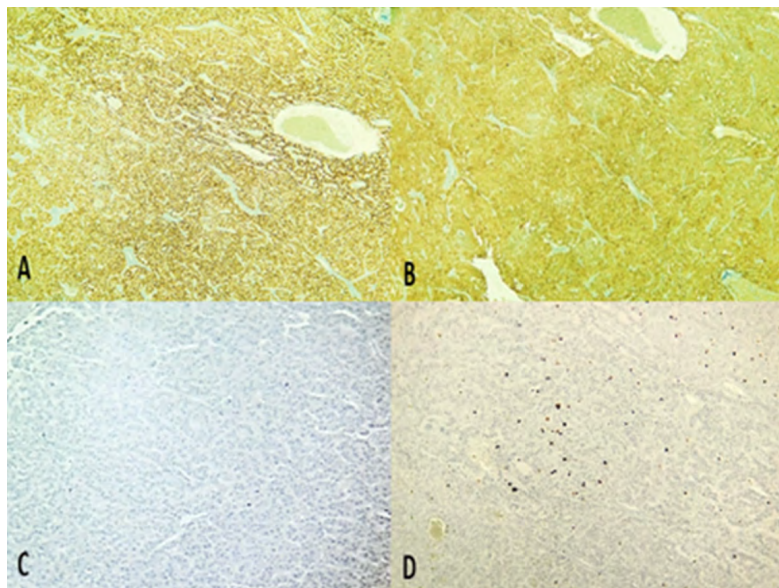
la clasificación de la Organización Mundial de la Salud (OMS) del año 2022 (7) y las guías internacionales vigentes (8-9). La tabla 2 resume los principales elementos comparativos entre el adenoma clásico, el APA y el carcinoma paratiroideo, incorporando aspectos como la presencia de necrosis, la frecuencia de mitosis atípicas, el índice proliferativo Ki-67, la expresión de galectina-3 y el riesgo de recurrencia. En nuestro caso, se documentaron cuatro mitosis por 10 mm<sup>2</sup> y un índice Ki-67 intermedio (5,0-10,0%), hallazgos que si bien superan lo esperado en un adenoma convencional, permanecen dentro del rango descrito para APA. La ausencia de necrosis y de invasión capsular constituyó un criterio fundamental para descartar carcinoma.



**Figura 5.** Secciones histológicas de adenoma de paratiroides atípico, tinción hematoxilina-eosina [H&E]

5A) Cápsula fibrosa (c) bien delimitada que rodea al adenoma paratiroideo (t). No se observa invasión capsular (4X); 5B) El adenoma comprime tejido paratiroideo no neoplásico (p) (10X); 5C) Neoplasia conformada por células monótonas, con atipia celular, de patrón sólido. 4 mitosis en 10 mm<sup>2</sup> (40X)

**Fuente:** Servicio de Anatomía Patológica del hospital.



**Figura 6.** Adenoma de paratiroides atípico, estudio de inmunohistoquímica

6A) GATA-3 positivo, tinción nuclear difusa (4X); 6B) Sinaptofisina positiva, tinción citoplasmática difusa (4X); 6C) TTF-1 negativo, indica que la estirpe celular no es tiroidea (4X); 6D) Ki-67, índice proliferativo del 5,0-10,0%

**Fuente:** Servicio de Anatomía Patológica del hospital.

**Tabla 2.** Características diferenciales entre adenoma clásico, adenoma paratiroideo atípico y carcinoma paratiroideo, con los hallazgos del caso

Característica	Adenoma clásico (AC)	Adenoma paratiroideo atípico (APA)	Carcinoma paratiroideo (CP)	Hallazgos en el caso
Invasión capsular/vascular/perineural	Ausente	Ausente	Presente	Ausente
Presencia de necrosis tumoral	Ausente	Generalmente ausente	Frecuente	No evidenciada
Mitosis atípicas frecuentes	Raras o ausentes	Ocasionales	Frecuentes	4 mitosis/10 mm <sup>2</sup>
Índice proliferativo Ki-67	<1,0-2,0%	>4,0-5,0%	Elevado (>10,0%)	5,0-10,0%
Expresión de galectina-3	Negativa	Frecuente positividad	Frecuente positividad	No reportada
Recurrencia o metástasis	No	Bajo (3,0-5,0%)	Alta	No en seguimiento inicial
Marcadores adicionales	No requeridos	Positividad frecuente para GATA-3 y sinaptofisina	Parafibromina negativa, CDC73 mutado	GATA-3 positivo, sinaptofisina positiva, TTF-1 negativo

**Nota.** Los hallazgos del caso se basan en el estudio histopatológico e inmunohistoquímico descrito en este manuscrito.

**Fuente:** adaptado de (7, 9, 23).

Desde el punto de vista inmunohistoquímico, la positividad para GATA-3 y sinaptofisina, junto con la negatividad de TTF-1, confirmó el origen paratiroideo y permitió excluir neoplasias tiroideas. En conjunto, estos hallazgos refuerzan que, pese a la presencia de rasgos atípicos, la ausencia de criterios invasivos respalda con solidez el diagnóstico de adenoma paratiroideo atípico. Debe destacarse, además, que en este escenario los diagnósticos diferenciales de mayor relevancia fueron el carcinoma paratiroideo y, de manera excepcional, las neoplasias neuroendocrinas

productoras de *PTH*, descritas en muy pocos reportes de la literatura (10).

Se observó una evolución favorable. Al cabo de un mes presentaba niveles de osteocalcina de 175 ng/ml. Tras tres meses de monitorización, los niveles de fosfatasa alcalina, calcio y *PTH* estaban dentro de los límites normales, mientras que los niveles de osteocalcina disminuyeron a 32,4 ng/ml. Al año de seguimiento se evidenció la disminución de las lesiones óseas. La paciente mantiene una mejoría clínica, bioquímica y radiológica sostenida durante dos años de seguimiento.

## Discusión

El HPTP se origina principalmente de adenomas paratiroides, que representan el 85,0% de los casos. Otras causas incluyen hiperplasia (5,0%), adenomas múltiples (<5,0%), cáncer (<1,0%) y, en menor medida, el APA, que constituye aproximadamente del 0,5% al 4,4% de los casos, con una recurrencia del 3,0% (2-3). En este caso, la paciente presentó una hipercalcemia severa que requirió tratamiento de emergencia con hidratación intensiva y furosemina bajo vigilancia estrecha, además de ácido zoledrónico como terapia específica. La reposición con solución salina sigue siendo la medida inicial más efectiva, pues corrige la depleción de volumen y favorece la calciuresis (11-12). El uso de furosemina, anteriormente recomendado, no ha demostrado un beneficio sostenido y puede asociarse a complicaciones electrolíticas, por lo que se reserva para situaciones seleccionadas, como en pacientes con riesgo de sobrecarga de volumen (13-15). En el presente caso, su empleo fue transitorio y limitado al contexto crítico, mientras se establecía el tratamiento definitivo.

Posteriormente, en el posoperatorio inmediato, la paciente presentó hipocalcemia persistente con hipofosfatemia tras la paratiroidectomía se alinea con un síndrome de hueso hambriento (SHH) más que con hipoparatiroidismo posquirúrgico, ya que este último suele cursar con hiperfosfatemia (16-18). La combinación de tumores pardos y enfermedad ósea avanzada explica el alto riesgo de SHH. Aunque se administró ácido zoledrónico 12 días antes de la intervención (una medida con acción profiláctica bien respaldada para reducir la incidencia de SHH) y se suplementó con vitamina D, estas acciones no impidieron el desarrollo del SHH, lo cual resalta que, si bien son útiles, no siempre resultan suficientes en pacientes con remodelado óseo severo (19-20).

Un APA es una neoplasia de paratiroides con un potencial maligno incierto, caracterizada por la presencia de células principales, así como células oncocíticas y transicionales en cantidades variables. Aunque presenta características citológicas y morfológicas atípicas preocupantes, no cumple con los criterios histológicos de malignidad, como invasión capsular, vascular, perineural,

invasión de tejido adyacente o metástasis. Estas lesiones requieren de un seguimiento clínico posterior a la escisión (21-23). En términos de inmunohistoquímica, muestran una expresión significativa de marcadores como el índice Ki-67 >4,0%, la galectina-3 y el producto génico proteico (PGP) 9.5, útiles para el diagnóstico diferencial (24). La mayoría de los casos son esporádicos, aunque también pueden asociarse con hiperparatiroidismo primario familiar, el síndrome hiperparatiroidismo-tumor de mandíbula (HPT-JT, según sus siglas en inglés) y MEN1 (siglas en inglés para neoplasia endocrina múltiple tipo 1). En los casos esporádicos, hay una mayor prevalencia en mujeres, mientras que en los casos familiares la distribución por género es similar. La progresión de la neoplasia benigna a maligna no está claramente definida, aunque el perfil genético (mutación CDC73) de los APA se asemeja más al del carcinoma de paratiroides (7). Ecográficamente, los APA presentan características como ecotextura alterada, cambios quísticos secundarios y calcificaciones, con el vaso de alimentación polar como signo característico (25).

Un APA gigante es una afección rara y compleja, con un peso que suele superar los 3,5 gramos y frecuentemente mide más de 2 cm. Se han documentado masas de hasta 122 gramos y tamaños de hasta 9 cm × 6 cm × 4 cm (26-28). Estos adenomas suelen asociarse con formas más severas de HPTP, incluyendo manifestaciones como osteítis fibrosa quística (OFC), también conocida como tumor pardo. Esta es una presentación ósea benigna poco común que puede complicar el hiperparatiroidismo primario o secundario y a veces confundirse con neoplasias malignas, debido a las lesiones osteolíticas observadas en estudios de imagen. La OFC se caracteriza por múltiples lesiones óseas con abundantes células gigantes, resultado del exceso de actividad osteoclástica y la acumulación de hemosiderina, debido a una mayor secreción de parathormona (*PTH*) (29-31).

Los tumores pardos suelen aparecer como masas palpables en huesos como la mandíbula, el maxilar, la clavícula, las costillas, el fémur y los huesos pélvicos (32-33). Los tumores pardos deben considerarse en el diagnóstico diferencial de lesiones líticas óseas y carcinoma metastásico.

La afectación mandibular en el hiperparatiroidismo primario es infrecuente, reportándose en menos del 5,0–10,0% de los casos (29, 34). En este contexto, el tumor mandibular de gran tamaño observado en la paciente del presente caso adquiere especial relevancia, sobre todo al asociarse con múltiples tumores pardos en otros huesos, una combinación que puede simular metástasis óseas y obliga a considerar al hiperparatiroidismo dentro del diagnóstico diferencial.

Asimismo, el adenoma paratiroideo atípico presenta, con mayor frecuencia, mutaciones en el gen *CDC73*, con pérdida de parafibromina hasta en un 30,0% de los casos (9, 23). Este hallazgo se asocia con un curso más agresivo y mayor riesgo de recurrencia, lo que hace recomendable complementar el estudio histopatológico con inmunohistoquímica y, cuando sea posible, análisis genético, a fin de orientar el pronóstico y el seguimiento clínico (5), lo que subraya la importancia de detectar tempranamente el hiperparatiroidismo mediante análisis de calcio y *PTH* sérica (35). Existe una relación entre el tamaño del adenoma y la gravedad de los síntomas, así como la aparición de crisis paratiroidea y mortalidad, lo que refleja el impacto sistémico de estos adenomas grandes (28, 36–37). Aunque los APA gigantes pueden provocar hipercalcemia severa, no todos los pacientes presentan crisis de calcio al inicio, lo cual subraya la necesidad de detección temprana y tratamiento adecuado para prevenir complicaciones como las convulsiones hipercalcémicas (38).

Las opciones de tratamiento para el adenoma paratiroideo atípico incluyen la extirpación quirúrgica de las lesiones, siendo el enfoque más efectivo, aunque puede complicarse debido al riesgo de complicaciones posoperatorias (39). Cuando la cirugía no es viable o en casos recurrentes, la terapia dirigida y la inmunoterapia han mostrado ser prometedoras, con informes de éxito en casos individuales (40–41). Además, el seguimiento a largo plazo es fundamental para detectar signos de recurrencia o progresión a carcinoma de paratiroides, dado el potencial maligno incierto de los APA (42).

La rara aparición de osteítis fibrosa quística (OFC) en la práctica clínica actual, gracias a la

detección temprana del PHPT, resalta la necesidad de biomarcadores precisos para evaluar el avance de la enfermedad y la efectividad del tratamiento, como calcio, fósforo, fosfatasa alcalina y *PTH*. La osteocalcina, una proteína producida por osteoblastos, es esencial para el metabolismo óseo y actúa como biomarcador importante de la formación y reestructuración ósea. Su función como indicador de recambio óseo refleja la variabilidad del metabolismo óseo asociado con el PHPT. Niveles elevados de osteocalcina indican mayor actividad osteoblástica en respuesta a la resorción ósea aumentada debido a niveles altos de *PTH*, siendo útil para evaluar la efectividad de procedimientos como la paratiroidectomía (PTX) (43–46). Tras la PTX, se ha observado una normalización de los niveles de osteocalcina, sugiriendo una intervención quirúrgica efectiva (47). La utilidad clínica rutinaria de la osteocalcina es limitada en pacientes con hiperparatiroidismo primario sin complicaciones. En este caso, la medición de osteocalcina aportó información complementaria sobre el recambio óseo, más allá de la normalización de calcio y fósforo séricos. Su determinación permitió valorar la actividad osteoblástica y la recuperación esquelética tras la PTX, lo que es especialmente relevante en pacientes con tumores pardos y alto recambio óseo. Además, se ha descrito que niveles elevados de osteocalcina predicen mayor riesgo de SHH y de elevación persistente de *PTH* posoperatoria (44–45, 48).

## Conclusiones

El caso presentado demuestra cómo un APA de gran tamaño puede simular una enfermedad metastásica, generando un reto diagnóstico importante. Gracias a una evaluación clínica e imagenológica adecuada, se logró un diagnóstico certero y un tratamiento quirúrgico oportuno, con recuperación progresiva y sostenida. Este caso subraya la importancia de considerar causas endocrinas en cuadros óseos agresivos y la necesidad de un seguimiento cercano para evitar complicaciones y asegurar una buena evolución a largo plazo.

## Contribución de los autores

Javier Murillo Valle: conceptualización, investigación, redacción del borrador original, revisión y administración del proyecto; Karla Beatriz Gómez Leyva: investigación, redacción del borrador original y revisión; Rosa Jannet Bazalar Saavedra: investigación, redacción del borrador original y revisión.

## Declaración de fuentes de financiación

Este trabajo ha sido autofinanciado por los autores. No se ha recibido apoyo económico por parte de instituciones públicas ni privadas.

## Conflictos de interés

Los autores declaran que no existen conflictos de interés relevantes para la publicación de este manuscrito.

## Implicaciones éticas

Se obtuvo el consentimiento informado por escrito de la paciente para la presentación del caso clínico, incluyendo el uso de información clínica, imágenes diagnósticas y fotografías histopatológicas. Se ha respetado en todo momento la confidencialidad y anonimato de la paciente.

## Referencias

- [1] Soto-Pedre E, Newey PJ, Leese GP. Stable incidence and increasing prevalence of primary hyperparathyroidism in a population-based study in Scotland. *J Clin Endocrinol Metab.* 2023;108(10):e1117–24. <https://doi.org/10.1210/clinem/dgad201>
- [2] Garifullin AI, Absaliamova RM, Dubinina A, Yufanova AI, Smirnova VM, Ishbulatova JT, et al. Principales tumores de la glándula paratiroides. *Эндокринная хирургия.* 2022;16(1):4–12. <https://doi.org/10.14341/serg12756>
- [3] Siqueira H, Lima C, Furtado A, Ferreira A, Canto M, Cunha J, et al. ODP121 Recurrent atypical parathyroid adenoma: a case report. *J Endocr Soc.* 2022;6(supl. 1):A176. <https://doi.org/10.1210/jendso/bvac150.362>
- [4] Boro H, Alam S, Kubihal V, Khatiwada S, Kubihal S, Agarwal S, et al. Atypical parathyroid adenoma: severe manifestations in an adolescent girl. *Pediatr Endocrinol Diabetes Metab.* 2022;28(1):91–100. <https://doi.org/10.5114/pedm.2021.109127>
- [5] Limon MA, Murtaza Ali M, Banisaeed N, Shannon S, Sharma A, Jakoby M. PSAT198 atypical parathyroid adenoma is an unusual cause of primary hyperparathyroidism. *J Endocr Soc.* 2022;6(supl. 1):A208–9. <https://doi.org/10.1210/jendso/bvac150.429>
- [6] Aydemir E, Ünsal Y, Ateş C, Cander S, Gül Ö, Ersoy C, et al. Differences between atypical parathyroid tumors and parathyroid adenomas in patients with primary hyperparathyroidism. *Res Square.* 2022. <https://doi.org/10.21203/rs.3.rs-1658291/v1>
- [7] Erickson LA, Mete O, Juhlin CC, Perren A, Gill AJ. Overview of the 2022 WHO Classification of Parathyroid Tumors. *Endocr Pathol.* 2022;33(1):64–89. <https://doi.org/10.1007/s12022-022-09709-1>
- [8] Bilezikian JP, Brandi ML, Eastell R, Silverberg SJ, Udelsman R, Marcocci C, et al. Guidelines for the management of asymptomatic primary hyperparathyroidism: summary statement from the Fourth International Workshop. *J Clin Endocrinol Metab.* 2014;99(10):3561–9. <https://doi.org/10.1210/jc.2014-1413>
- [9] Gill AJ. Understanding the genetic basis of parathyroid carcinoma. *Endocr Pathol.* 2014;25(1):30–4. <https://doi.org/10.1007/s12022-013-9294-3>
- [10] Shane E. Clinical review: parathyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001;86(2):485–93. <https://doi.org/10.1210/jcem.86.2.7207>
- [11] Guise TA, Wysolmerski JJ. Cancer-Associated Hypercalcemia. *N Engl J Med.* <http://revistaendocrino.org/index.php/rcedm>

- 2022;386(15):1443–51. <https://doi.org/10.1056/nejmcp2113128>
- [12] El-Hajj Fuleihan G, Clines GA, Hu MI, Marcocci C, Murad MH, Piggott T, et al. Management of hypercalcemia of malignancy in adults: An Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2023;108(3):507–28. <https://doi.org/10.1210/clinem/dgac621>
- [13] Walker MD, Shane E. Hypercalcemia: a review. *JAMA.* 2022;328(16):1624–36. <https://doi.org/10.1001/jama.2022.18331>
- [14] Lee CT, Chen HC, Lai LW, Yong KC, Lien YH. Effects of furosemide on renal calcium handling. *Am J Physiol Renal Physiol.* 2007;293(4):F1231–7. <https://doi.org/10.1152/ajprenal.00038.2007>
- [15] LeGrand SB, Leskuski D, Zama I. Narrative review: furosemide for hypercalcemia: an unproven yet common practice. *Ann Intern Med.* 2008;149(4):259–63. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-149-4-200808190-00007>
- [16] Jain N, Reilly RF. Hungry bone syndrome. *Curr Opin Nephrol Hypertens.* 2017;26(4):250–5. <https://doi.org/10.1097/mnh.0000000000000327>
- [17] Witteveen JE, van Thiel S, Romijn JA, Hamdy NA. Hungry bone syndrome: still a challenge in the post-operative management of primary hyperparathyroidism: a systematic review of the literature. *Eur J Endocrinol.* 2013;168(3):R45–53. <https://doi.org/10.1530/eje-12-0528>
- [18] Goldfarb M, Gondek SS, Lim SM, Farra JC, Nose V, Lew JJ. Postoperative hungry bone syndrome in patients with secondary hyperparathyroidism of renal origin. *World J Surg.* 2012;36(6):1314–9. <https://doi.org/10.1007/s00268-012-1560-x>
- [19] Lee IT, Sheu WH, Tu ST, Kuo SW, Pei D. Bisphosphonate pretreatment attenuates hungry bone syndrome after parathyroid operation in subjects with primary hyperparathyroidism. *J Bone Miner Metab.* 2006;24(3):255–8. <https://doi.org/10.1007/s00774-005-0680-x>
- [20] Pal R, Gautam A, Bhadada SK. Role of bisphosphonates in preventing postoperative hungry bone syndrome in primary hyperparathyroidism: a meta-analysis and need for randomized controlled trials. *Drug Res.* 2021;71(2):108–9. <https://doi.org/10.1055/a-1325-0351>
- [21] Stan R, Dumitrache S, Zubaci A, Iliescu M, Tarna M, Grosu I, et al. Atypical parathyroid adenomas, a challenging diagnosis and management – case report. *Endocr Abstracts.* 2023;90. <https://doi.org/10.1530/endoabs.90.EP204>
- [22] Galani A, Morandi R, Dimko M, Molfino S, Baronchelli C, Lai S, et al. Atypical parathyroid adenoma: clinical and anatomical pathologic features. *World J Surg Oncol.* 2021;19(1):19. <https://doi.org/10.1186/s12957-021-02123-7>
- [23] Cetani F, Marcocci C, Torregrossa L, Pardi E. Atypical parathyroid adenomas: challenging lesions in the differential diagnosis of endocrine tumors. *Endocr Relat Cancer.* 2019;26(7): R441–64. <https://doi.org/10.1530/erc-19-0135>
- [24] 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):2845–2854. <https://doi.org/10.1007/s00268-014-2700-2>
- [25] Singhal AA. Atypical ultrasound appearances of enlarged parathyroid. En: Singhal AA, autor. *Atlas of Parathyroid Sonography.* Singapur: Springer; 2023. [https://doi.org/10.1007/978-981-19-7919-4\\_3](https://doi.org/10.1007/978-981-19-7919-4_3)
- [26] Bhan A, Athimulam S, Kumari P, Pal R, Bhadada SK, Cook B, et al. Large parathyroid adenomas: potential mechanisms to reconcile adenoma size and disease phenotype. *Front Endocrinol.* 2023;14:1009516. <https://doi.org/10.3389/fendo.2023.1009516>

- [27] Deb P, Devarasetty M, Vulpala A, Nalla S. ODP091 Giant parathyroid adenoma presenting with pseudoclubbing – a case report. *J Endocr Society*. 2022;6(supl. 1):A163. <https://doi.org/10.1210/jendso/bvac150.334>
- [28] Mahmoulou R, Sedokani A, Pezeshk A, Najafinejad B. Giant parathyroid adenoma: a case report. *J Med Case Rep*. 2022;16(1):150. <https://doi.org/10.1186/s13256-022-03401-y>
- [29] Hoshi M, Takami M, Kajikawa M, Teramura K, Okamoto T, Yanagida I, et al. A case of multiple skeletal lesions of brown tumors, mimicking carcinoma metastases. *Arch Orthop Trauma Surg*. 2008;128(2):149–54. <https://doi.org/10.1007/s00402-007-0312-0>
- [30] Alharmoodi A, Alsheryani M, Alhajeri L, Alshaikh M, Aby Ali, Alfelasi M. Brown tumor secondary to hyperparathyroidism: a case report. *Am J Surg Case Rep*. 2023;5(2):2–3. <http://dx.doi.org/10.31487/j.AJSCR.2023.02.03>
- [31] Gite V, Majumder A, Dhakane M. Brown tumor of the rib associated with primary hyperparathyroidism misdiagnosed as metastatic deposit – A case report. *Arch Citol Histopatol Res*. 2023;8(1):63–5. <https://doi.org/10.18231/j.achr.2023.015>
- [32] Hiremath R, Moudgalya A. Case report: brown tumor, a masquerader of malignancy. *Indian J Musculoskelet Radiol*. 2023;5(1):56–60. [http://doi.org/10.25259/IJMSR\\_23\\_2022](http://doi.org/10.25259/IJMSR_23_2022)
- [33] Henderson S, Hamour S. Brown tumour. *BMJ*. 2023;381. <https://doi.org/10.1136/bmj-2022-071564.r1>
- [34] Keyser JS, Postma GN. Brown tumor of the mandible. *Am J Otolaryngol*. 1996;17(6):407–10. [https://doi.org/10.1016/s0196-0709\(96\)90075-7](https://doi.org/10.1016/s0196-0709(96)90075-7)
- [35] Turek D, Haefliger S, Ameline B, Alborelli I, Calgua B, Hartmann W, et al. Brown tumors belong to the spectrum of KRAS–driven neoplasms. *Am J Surg Pathol*. 2022;46(11):1577–82. <https://doi.org/10.1097/pas.0000000000001963>
- [36] Shah S, Fujikawa P, Brand K, Munshi V, Patel KB. Giant parathyroid adenoma: a case report. *Cureus*. 2023;15(1):e34140. <https://doi.org/10.7759/cureus.34140>
- [37] Al–Hassan MS, Mekhaimar M, El Ansari W, Darweesh A, Abdelaal A. Giant parathyroid adenoma: a case report and review of the literature. *J Med Case Rep*. 2019;13(1):332. <https://doi.org/10.1186/s13256-019-2257-7>
- [38] Kościuszko MM, Adamska A, Popławska–Kita A, Siewko K, Rydzewska–Rosołowska A, Myśliwiec J, et al. Hypercalcaemic crisis due to parathyroid adenoma of atypical location. *Endokrynol Pol*. 2022;73(1):169–70. <https://doi.org/10.5603/ep.a2022.0007>
- [39] Besrouf C, Rojbi I, Mchirgui N, Ben Nacef I, Khiari K. Atypical parathyroid adenoma: a case report. *Clin Case Rep*. 2022;10(12):e06785. <https://doi.org/10.1002/ccr3.6785>
- [40] Kim EK, Krupinova J, Belousov PV, Trutneva KA, Mokrysheva N. Treatment of parathyroid cancer: current status and near-term prospects. *Ann Russ Acad Med Sci*. 2022;77(5):362–70. <https://doi.org/10.15690/vramn2132>
- [41] Ta B, Bennett MJ. Refractory Hypercalcemia Secondary to Metastatic Parathyroid Carcinoma Treated With Immunotherapy. *JCEM Case Rep*. 2024;2(7):luae127. Published 2024 Jul 15. <https://doi.org/10.1210/jcemcr/luae127>
- [42] Jiao Y, Wang Q, Yin Y, et al. Clinical and genetic analysis of atypical parathyroid adenoma. *Frontiers in Endocrinology*. 2023;14:1027598. <https://doi.org/10.3389/fendo.2023.1027598>
- [43] Maser RE, Lenhard MJ, Pohlig RT, Balagopal P, Abdel–Misih R. Effect of parathyroidectomy on osteopontin and undercarboxylated osteocalcin in patients

- with primary hyperparathyroidism. *Endocr Res.* 2018;43(1):21–8. <https://doi.org/10.1080/07435800.2017.1369432>
- [44] Ko WC, Liu CL, Lee JJ, Liu TP, Wu CJ, Cheng SP. Osteocalcin is an independent predictor for hungry bone syndrome after parathyroidectomy. *World J Surg.* 2020;44(3):795–802. <https://doi.org/10.1007/s00268-019-05251-0>
- [45] Sykała M, Szumowski P, Mojsak M, Abdelrazek S, Żukowski Ł, Lipinska D, et al. Assessment of clinical utility of assaying FGF-23, klotho protein, osteocalcin, NTX, and sclerostin in patients with primary hyperparathyroidism. *J Clin Med.* 2021;10(14):3089. <https://doi.org/10.3390/jcm10143089>
- [46] Ellakany SA, Hashaad DI, Merghany AF. Serum osteocalcin level in end-stage renal disease patients on maintenance hemodialysis after parathyroidectomy in relation to parathyroid hormone level. *Egypt J Intern Med.* 2019;31:795–803. [https://doi.org/10.4103/ejim.ejim\\_84\\_19](https://doi.org/10.4103/ejim.ejim_84_19)
- [47] Lu J, Wei YM, Zang P, Wang W, Feng Z, Yuan Y, et al. Circulating osteocalcin is associated with time in range and other metrics assessed by continuous glucose monitoring in type 2 diabetes. *Diabetol Metab Syndr.* 2022;14(1):109. <https://doi.org/10.1186/s13098-022-00863-4>
- [48] Rianon N, Alex G, Callender G, Jimenez C, Hu M, Grubbs E, et al. Preoperative serum osteocalcin may predict elevated postoperative parathyroid hormone levels in patients with primary hyperparathyroidism. *World J Surg.* 2012;36(6):1320–6. <https://doi.org/10.1007/s00268-012-1432-4>