Anatomía microscópica de las glándulas paratiroides normal. Principios generales para residentes de endocrinología y patología, con una breve nota histórica

Microscopic anatomy of the parathyroid gland. General principles for endocrinology and pathology residents, with a brief historical note

PABLO JOSÉ ERRÁEZ-JARAMILLO¹ Y CARLOS ORTIZ-HIDALGO^{1,2*}

¹Departamento de Anatomía Patológica, Hospital y Fundación Médica Sur; ²Departamento de Biología Celular y Tisular, Escuela de Medicina, Universidad Panamericana. Ciudad de México, México

RESUMEN

Su tamaño relativamente pequeño y su localización intratiroides son lo que probablemente explica el hallazgo tardío de las glándulas paratiroides y la posterior identificación de sus funciones fisiológicas. Las glándulas paratiroides fueron el último órgano reconocido en el hombre, y fueron descubiertas en 1855 por Owen en Inglaterra y en 1880 por Sandström en Suecia. Las cuatro glándulas paratiroides normales derivan de las bolsas faríngeas; las glándulas superiores de la cuarta bolsa y las inferiores de la tercera bolsa. Normalmente, el 80-97% de los adultos tienen cuatro glándulas, pero el 5% tiene menos de cuatro y entre el 3-13% tiene glándulas supernumerarias. Cada glándula mide 3-7 mm y pesa 30-40 mg y una glándula normal no excede de 70 mg. Hay dos tipos de células parenquimatosas: las células principales son las predominantes y tienen organelos similares a los que se encuentran en otros tejidos endocrinos, y las células oxífilas, que por microscopia electrónica se caracterizan por la presencia de abundantes mitocondrias. La comprensión integral de la anatomía microscópica y la embriología de las glándulas paratiroides es un requisito para el manejo clínico y quirúrgico exitoso de la enfermedad paratiroides.

Palabras clave: Paratiroides. Histología. Inmunohistoquímica.

ABSTRACT

Their relatively small size and intrathyroidal localization likely account for the belated recognition of the parathyroid glands and the even later identification of their physiological functions. The parathyroid glands were the last organ to be recognized in man, and were discovered in 1855 by Owen in England and in 1880 by Sandström in Sweden. The normal four parathyroid glands are derived from the pharyngeal pouches, the upper glands from the fourth pouch and the lower glands from the third pouch. Normally 80-97% of adults have four glands, but 5% have fewer than four, and 3-13% have supernumerary glands. Each gland usually measures 3-7 mm and weighs 30-40 mg each, with the largest normal gland not exceeding 70 mg. There are two parenchymal cell types: the predominant chief cells that have organelles similar to those found in other endocrine tissues, and the oxyphil cells, that ultrastructurally are characterized by the presence of closely packed mitochondria. A comprehensive understanding of the microscopical anatomy and embryology of the parathyroid glands is a requisite to the successful clinical and surgical management of parathyroid disease conditions.

Key words: Parathyroid gland. Histology. Immunohistochemistry.

Correspondencia:

*Carlos Ortiz-Hidalgo

E-mail: ortizhidalgocarlos@gmail.com

Fecha de recepción: 16-10-2019

Fecha de aceptación: 30-12-2019

DOI: 10.24875/RME.19001955

Disponible en internet: 25-02-2020

Rev Mex Endocrinol Metab Nutr. 2020;7:43-53

2462-4144 / © 2019 Sociedad Mexicana de Nutrición y Endocrinología, AC. Publicado por Permalyer. Este es un artículo *open access* bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

INTRODUCCIÓN CON UNA BREVE NOTA HISTÓRICA

Las paratiroides son glándulas endocrinas que se encuentran adosadas a la parte posterior de los polos superiores e inferiores de los lóbulos tiroideos^{1,2}. La principal función de estas glándulas es la secreción de hormona paratiroidea (HPT), que junto con el 1-25 dihidroxicolecalciferol (1,25-(OH)2D3, metabolito activo de la vitamina D) y la calcitonina integran un complejo sistema endocrino que controla la homeostasis del calcio (Ca^{2+}) y del fósforo (P). El tamaño relativamente pequeño de estas glándulas y su localización intratiroidea fueron posiblemente la razón de su descubrimiento tardío y la posterior descripción de sus propiedades fisiológicas^{2,3}.

Se ha sugerido que las glándulas paratiroides aparecieron hace aproximadamente 100 millones de años, en el contexto del desarrollo evolutivo de los anfibios⁴. La aparición de las glándulas coincidió con la transición del medio marino rico en Ca^{2+} al ambiente terrestre. Sin embargo, hay autores que han sugerido que esto tuvo lugar hace 360-286 millones de años, durante el periodo carbonífero de la era paleozoica⁴. Se le atribuye al anatomista inglés Sir Richard Owen (1804-1892), originario de Lancaster (Inglaterra), la primera descripción de estas glándulas, cuando realizó la autopsia de un rinoceronte que había muerto en el zoológico de Londres en 1849^{5,6} (Fig. 1). Owen presentó el resultado de la autopsia ante la Sociedad Zoológica de Londres el 12 de febrero de 1850 y en el apartado del informe titulado «Viscera torácica» describió a la paratiroides como: «*a small compact yellow glandular body attached to the thyroid gland at the point where the veins emerge*» (un pequeño cuerpo compacto glandular amarillo adosado a la tiroides en el punto donde emergen las venas)^{7,8}. Owen no dio nombre ni propuso función alguna a estas glándulas. El espécimen que muestra la glándula paratiroide de la laringe y la tráquea del rinoceronte se encuentra en exhibición en el Museo Hunteriano de *The Royal College of Surgeons of England* (Londres, Inglaterra). Tres años después de la publicación de Owen, el histólogo polaco Robert Remak (1815-1865), y posteriormente en 1863 el patólogo alemán Rudolf

Virchow (1821-1902), describieron glándulas similares en gatos y humanos^{7,8}. Y fue en 1877 cuando se realizó la primera descripción anatómica e histológica de estas glándulas a cargo del entonces estudiante de medicina Ivar Viktor Sandström (1852-1889), durante la disección del cuello de un perro, en la Universidad de Uppsala en Suecia⁹. Sandström publicó en 1880 en la revista *Uppsala Läkareförenings förhandlingar* su trabajo titulado *Om en ny körtel hos människan och atskilliga däggdjur* (Sobre una nueva glándula en el hombre y varios mamíferos); llamó a estas estructuras *glandulae parathyroidea* y sugirió que eran porciones embrionarias no desarrolladas de la glándula tiroides. Sandström tradujo su manuscrito al alemán, con la esperanza de publicarlo en la revista que editaba Rudolf Virchow, pero este no lo aceptó, supuestamente debido a la longitud del artículo, que constaba de 30 páginas¹⁰. Hay historiadores que creen que la verdad es que cuando Virchow leyó el manuscrito se dio cuenta de que era la glándula paratiroides que él también había observado en gatos y humanos, y posiblemente no quiso darle el crédito al joven sueco por el descubrimiento de estas nuevas glándulas¹¹.

Casi una década después de la publicación de Sandström, el fisiólogo y endocrinólogo francés Marcel Eugène Émile Gley (1857-1930) descubrió la importancia funcional de estas glándulas cuando observó que durante experimentos realizados en perros, estos presentaban tetania después de la destrucción inadvertida de las paratiroides durante la extirpación tiroidea^{12,13}. Una década después de los estudios de Gley, el gran patólogo austriaco y profesor de la Universidad de Viena Jacob Erdheim (1874-1937) corroboró los hallazgos de Gley por medio de una investigación que involucró el examen del tejido en el cuello de animales que habían desarrollado tetania¹⁴. Erdheim observó también que no había tejido paratiroideo en las personas que habían muerto por tetania después de cirugía tiroidea, por lo que concluyó que la causa de la tetania era la pérdida del tejido paratiroideo¹⁵.

La relación que tiene las paratiroides con la enfermedad ósea fue originalmente descrita por el patólogo alemán Friedrich Daniel von Recklinghausen (1833-1910), cuando informó el estudio de 16 pacientes en quienes los huesos habían sido reemplazados por

Figura 1. Pioneros en el descubrimiento y función de las glándulas paratiroides. **A:** Richard Owen. **B:** Ivar Viktor Sandström. **C:** Marcel Eugène Émile Gley. **D:** Jakob Erdheim.

fibrosis y quistes, a lo que llamó osteítis fibrosa quística (hoy conocida como enfermedad de von Recklinghausen del hueso; no confundirla con la enfermedad de von Recklinghausen neurofibromatosis tipo I)¹⁶. La relación que tienen estas glándulas con alteraciones óseas fue confirmada por el patólogo de la Universidad de Viena Jakob Erdheim (1874-1937) (también conocido por la descripción de la enfermedad de Erdheim-Chester), quien pudo demostrar que la presencia de las glándulas paratiroides era necesaria para el buen crecimiento óseo y dental en ratas, y posteriormente informó que las cuatro glándulas paratiroides estaban crecidas en pacientes con osteomalacia y raquitismo, por lo que dedujo que se trataba de una hiperplasia compensatoria¹³.

La HPT fue aislada por dos investigadores independientes. En 1923, Adolph Melanchthon Hanson (1880-1959) cuando era estudiante de medicina de la Universidad de Minnesota, desarrolló un método para extraer la HPT de las glándulas paratiroides bovinas para el tratamiento de la tetania, en un laboratorio acondicionado en su casa en Fauribault, Minnesota^{17,18}. Por separado, el bioquímico canadiense de la Universidad de Alberta James Bertram Collip (1892-1965) estaba convencido de que las glándulas paratiroides contenían una hormona reguladora del Ca^{2+} y publicó sus resultados del aislamiento de la HPT en 1925, y llamó a esta hormona *parathyrin*¹⁹. Collip es mejor recordado por su papel en el descubrimiento de la insulina (aunque el comité del Premio Nobel no lo consideró para de ese premio) que por su papel en el descubrimiento de

la HPT, una proeza igualmente importante¹⁹. El método utilizado por ambos fue similar; lo que hicieron fue triturar las glándulas paratiroides de un buey y estas fueron tratadas con ácido clorhídrico diluido, que luego se concentró por vaporación y tituladas a un pH neutro¹⁸. Finalmente, Solomon A. Berson (1919-1972) y Rosalyn S. Yalow (1921-2011) desarrollaron en 1963 un inmunoensayo para la medición de la HPT, lo que le valió a Yalow el Premio Nobel en Medicina o Fisiología en 1977 (Berson no recibió el premio debido a que había muerto de un infarto al corazón a la prematura edad de 53 años en 1972, y no se otorgan premios Nobel póstumos)²⁰.

Fuller Albright (1900-1969) debe de ser mencionado en los conceptos actuales en fisiología de las glándulas paratiroides. Albright fue alumno de Erdheim mientras era estudiante de cuarto año de medicina en Harvard (en 1923), quien inició su afición por estas glándulas. Desde ese año en que presentó el trabajo titulado *The physiology and physiological pathology of calcium*, y hasta su muerte en 1969, dedicó toda su carrera al estudio de las paratiroides^{13,21}.

EMBRIOLOGÍA DE LAS GLÁNDULAS PARATIROIDES

Las glándulas paratiroides se originan a partir del endodermo de la tercera y cuarta bolsas faríngeas,

Figura 2. Esquema de la embriología de la faringe primitiva de un embrión de 8-10 semanas (*adaptada de Scharpf, et al.²⁴*).

entre las semanas 5 y 6 de la gestación, cuando el embrión mide 9 mm²² (Fig. 2). El desarrollo de la paratiroides está regulado por varios genes que codifican diferentes factores de transcripción²³. Las glándulas inferiores proceden del ala dorsal de la tercera bolsa faríngea junto con el timo (ala ventral), mientras que las glándulas superiores surgen a partir de la cuarta bolsa faríngea. Por esta relación embriológica, a las paratiroides inferiores se han referido como paratiroides III y a las superiores como paratiroides IV. De estos sitios migran en dirección caudal y medial, hasta llegar a su posición final detrás de la glándula tiroides, hacia la séptima semana de vida intrauterina²⁴. El timo se origina de la tercera bolsa faríngea, y migra hacia abajo arrastrando las glándulas inferiores y las deposita en la parte inferior/posterior de la tiroides, mientras que el par de glándulas superiores migran hacia la porción superior posterior de la tiroides²⁵. Dado que el destino final del timo está en el mediastino, en ocasiones es posible encontrar paratiroides ectópicas derivados de la tercera bolsa faríngea dentro de la cavidad torácica asociadas al timo, cuando estas no se desprenden en el cuello²⁶. Las paratiroides superiores, junto con los lóbulos laterales de la glándula tiroides, derivan de la parte caudal de la cuarta bolsa faríngea (cuerpo ultimobranquial o cuerpo posbranquial), por lo que también se las ha llamado

«paratiroides tiroideas». Ambos forman un complejo bilobulado que se separa y finalmente la paratiroides superior adquiere su localización final de la parte posterior, a la altura de la unión cricotiroides de la laringe junto a la intersección de nervio laríngeo recurrente y la arteria tiroidea inferior. Durante el desarrollo, porciones de las glándulas paratiroides se pueden dividir en dos, lo que explica la presencia ocasional de cinco glándulas. Las glándulas paratiroides ectópicas pueden encontrarse en la vecindad de la glándula tiroides, dentro del parénquima tiroideo, en el surco traqueoesofágico y la región retroesofágica, dentro de la vaina de la arteria carótida, junto a la horquilla carotídea, en el ligamento tirotimico, en el mediastino anterior, en el pericardio, en el área de la ventana aortopulmonar, en el epineuro del nervio vago, en ganglios linfáticos cervicales y en la columna torácica²⁶. Por lo anterior el nombre de glándulas paratiroides puede no ser exacto, pues no solo son «para», sino indistintamente pueden ser «epi», «intra» o «extra» tiroideas (Fig. 3).

ANATOMÍA E HISTOLOGÍA

Entre el 90 y el 97% de los seres humanos tienen cuatro glándulas paratiroides ubicadas en las posiciones superior e inferior izquierda y derecha de la glándula tiroides^{25,27}. Aproximadamente entre el 2 y el 13% de individuos sanos presentan glándulas supernumerarias, entre el 1 y el 3% de las personas tienen solo tres glándulas paratiroides y el 0.6% pueden tener hasta seis. Hay casos aislados informados con la presencia de 12 glándulas paratiroides^{25,27}. Las paratiroides superiores están en íntima relación con la parte posterior de la cápsula tiroidea²⁸. Las paratiroides inferiores tienen una localización más variable en los polos inferiores de la tiroides. La simetría como «imagen en espejo» se presenta en el 80% para las paratiroides superiores y el 70% para las inferiores, por lo que, durante la disección, al encontrar una glándula paratiroides se puede trazar una línea imaginaria hacia el lado puesto, lo que ayuda a encontrar la glándula contralateral.

Figura 3. Fotomicrografía de un corte de glándulas tiroideas donde se encontró una paratiroides intratiroides (izquierda de la ilustración) con timo (centro de la ilustración). Lo anterior ilustra la relación entre tiroides, timo y paratiroides.

La irrigación proviene principalmente de la arteria tiroidea inferior, que es el suministro vascular primario tanto para las glándulas paratiroides superiores como inferiores en el 76-86% de los casos. Colateralmente reciben irrigación por parte de las arterias tiroideas superiores y las arterias laríngea, traqueal y esofágica. Las venas paratiroides drenan hacia el plexo tiroideo venoso, y la inervación, procedentes de las ramas tiroideas de los ganglios cervicales (simpáticos). Estos nervios son vasomotores (no secretomotores), y la secreción endocrina de la HPT se controla vía hormonalmente²⁷.

Las glándulas paratiroides tienen forma elipsoidal, algo aplanadas, y son color marrón; sin embargo, con la edad adquieren un tono amarillento debido a que tienen cantidades mayores de tejido adiposo

que en los adultos, que puede llegar a ser entre el 60 y el 70% del peso glandular. La cantidad de tejido adiposo suele ser mayor en mujeres que en hombres²⁷⁻²⁹. Cada glándula mide en promedio 5.0 x 3.0 x 1.0 mm, pero el tamaño puede variar de 3 a 7 mm. Las paratiroides inferiores suelen ser un poco más grandes que las superiores³⁰. El peso de cada glándula varía de 30 a 40 mg, y de acuerdo a Saffos, et al., en un estudio realizado en 77 pacientes de más de 25 años, el peso promedio de una glándula normal es de 27.7 mg, pero puede alcanzar hasta 85 mg^{31,32}. Sin embargo, para fines prácticos, cualquier glándula con un peso mayor de 60-70 mg se considera patológica²⁷⁻²⁹. El peso combinado de las cuatro glándulas paratiroides en hombres adultos es de 120 ± 3.5 mg y en la mujer adulta de 142 ± 5.2 mg.

Figura 4. La glándula paratiroides muestra: que está recubierta por una cápsula de tejido fibroso (flechas) (A), células principales (las más abundantes) y células claras (flechas) (B) y células principales (las más abundantes con un grupo de células oxifílicas) (flechas) (C).

Existe una abundante red vascular pericapsular, por lo que las glándulas paratiroides sangran profusamente, dato que puede ser de utilidad para el cirujano para diferenciarlas de tejido adiposo, ganglios linfáticos, timo o parénquima tiroideo, que no sangran en forma tan abundante cuando se cortan²⁷.

Histológicamente las glándulas paratiroides están delimitadas por una delgada cápsula fibrosa vascularizada, pero de acuerdo a Saffos, et al., algunas paratiroides pueden carecer de cápsula³¹ (Fig. 4A). El parénquima está compuesto por células que se agrupan en cordones y nidos irregulares que ocasionalmente forman pseudofolículos, separados por delicados tabiques de tejido conectivo rodeados de vasos capilares²⁷⁻²⁹. Hay dos tipos de células que corresponden a un mismo tipo celular en diversas

fases fisiológicas: las células principales y las células oxifílicas (acidófilas)³³ (Fig. 4B).

Las células principales son las más abundantes y las productoras de la HPT. Miden de 6 a 9 μm de diámetro, son poliédricas, con núcleo central redondo o elíptico con uno o más nucléolos pequeños, citoplasma anfófilo (se tiñen igualmente por los colorantes básicos y ácidos) o levemente eosinófilo y por microscopia electrónica se aprecian algunas mitocondrias, abundante retículo endoplásmico rugoso, aparato de Golgi y numerosas vacuolas citoplásmicas de grasa. El contenido de grasa intracitoplásmica es inversamente proporcional a la actividad endocrina, es decir, un incremento de grasa citoplásmica corresponde a una glándula suprimida, mientras que una glándula hormonalmente activa,

como en un adenoma o una hiperplasia que están en una fase activa de síntesis de HPT, tienen poca o nula grasa citoplásmica. De las células principales se identifican dos tipos; unas con citoplasma oscuro y otras con citoplasma claro (*water clear cells*), que constituye fases funcionales de la misma célula (Fig. 4B). Las células principales oscuras contienen lipofusina y mayor cantidad de organelos, por lo que se consideran más activas, y las células claras son un poco más grandes (10-15 μm), tienen glucógeno y lípidos en el citoplasma y representan hasta el 80% de las células en los adultos (Fig. 4C).

Las células oxifílicas, o acidófilas, representan el 3% de las células paratiroides y aparecen alrededor de los 7 años de edad²⁷⁻²⁹. Miden entre 12 y 20 μm y se pueden encontrar asiladas o más frecuentemente formando grupos celulares. Tienen lipofusina citoplásmica y característicamente numerosas mitocondrias, que son la causa de la acidofilia intensa característica de estas células. Las células oxifílicas se asemejan a las células de Hürtle de la tiroides, contienen muy poca HPT y cromogranina A, y no se conoce con exactitud su función, ni el porqué de su aparición a inicios de la adolescencia.

Existen pocas células de transición, que corresponden a una fase intermedia entre las células principales y las oxifílicas^{27,29,31}.

INMUNOHISTOQUÍMICA

Característicamente las células principales y en menor proporción las células oxifílicas de la glándula paratiroides normal expresan parathormona en el citoplasma²⁸ (Fig. 5). Además, hay expresión de parafibromina en el núcleo de las células principales, que es un dato importante para diferenciarlas por inmunohistoquímica de las células foliculares de la tiroides que son negativas a este marcador. La parafibromina es una proteína de 531 aminoácidos codificada por el gen *CDC73*, también conocido como *HRPT2* (*hyperparathyroidism 2 gene*), que está localizado en el brazo largo del cromosoma 1 en posición 31.2 (1q31.2) y funciona como supresor tumoral³⁴. La parafibromina desempeña una función reguladora durante la

proliferación celular, y la mutación de este gen conduce a la pérdida de la expresión de la proteína parafibromina, que trae como resultado la negatividad nuclear de este marcador por inmunohistoquímica. En el contexto clínico y patológico apropiado, la ausencia total de inmunomarcación de parafibromina en un tumor paratiroideo, junto con un índice de proliferación medido con Ki-67 mayor del 5%, es diagnóstica de carcinoma paratiroideo^{28,35,36}.

Las células de la glándula paratiroides expresan también los marcadores neuroendocrinos sinaptosina y cromogranina A, así como CD56 y diversas queratinas (CK) como la queratina de amplio espectro OSCAR (CK 7, 8, 18 y 19), el Cam5.3 (citoqueratina 8), la CK18 y la CK19^{24,25}. Ninguno de estos últimos marcadores es específico para identificar las glándulas paratiroides²⁸. El parénquima paratiroideo y los tumores originados de este pueden ser diferenciados de la tiroides adyacente por la negatividad a la tiroglobulina y TTF1 y por la positividad nuclear al GATA3 y al GCM2 (*glial cell missing 2*) que, este último, es un factor de transcripción, específico y sensible, asociado al desarrollo embriológico de la paratiroides^{28,37-39}. Es de interés que se ha demostrado que los marcadores linfoides CD3, como el CD4, pueden ser positivos tanto en las glándulas paratiroides normales como en hiperplasias y adenomas, y hay informes de expresión focal de neurofilamentos y vimentina⁴⁰.

FUNCIÓN DE LAS GLÁNDULAS PARATIROIDES Y PRODUCCIÓN DE HORMONA PARATIROIDEA

A pesar de que las glándulas paratiroides están localizadas dentro o cerca de la glándula tiroides, estas no tienen función alguna en común. Las paratiroides poseen un suministro vascular abundante, lo que es importante para el monitoreo adecuado del nivel de Ca^{2+} sérico^{2,41}. Cuando la sangre pasa a través de las glándulas paratiroides, estas detectan la cantidad de Ca^{2+} presente y reaccionan produciendo mayor o menor cantidad de parathormona. Los gránulos citoplásmicos de las células principales contienen la HPT, también conocida como

Figura 5. Inmunohistoquímica de las glándulas paratiroides. Característicamente expresan hormona paratiroidea (HPT) y parafibromina. Presentan también expresión de GATA3 y la queratina Cam5.2.

parathormona o paratirina, cuyo gen se encuentra localizado en el cromosoma 11 (11p15.3/gen *PTH1*), y se secreta en respuesta a los niveles bajos de Ca^{2+} . La HPT es sintetizada como un precursor polipeptídico de 115 aminoácidos llamado prepro-HPT. La conversión de prepro-HPT a pro-HPT ocurre durante el transporte de este polipéptido en las cisternas del retículo endoplásmico rugoso (donde se eliminan 25 aminoácidos), y en el aparato de Golgi se lleva a cabo la escisión de otro hexapéptido que permite la conversión a HPT madura/activa, que es un polipéptido de 84 aminoácidos de peso molecular de 9.4 kDa⁴². En este punto, la HPT es «empaquetada» en vesículas secretoras y liberada cuando esta se requiera²⁵. Toda la actividad biológica de la HPT reside en su dominio amino (NH2)-terminal, de tal

forma que moléculas sintéticas compuestas de los residuos del NH2-terminal 34 (HPT [1-34]) pueden recapitular la actividad biológica de toda la molécula. El dominio terminal NH2 interactúa en el tejido blanco con el receptor de HPT tipo 1 (PTH1R), y este receptor transduce la señal de un relacionado genético de HPT, llamado proteína relacionada con la HPT (*PTHrP*); esta última está altamente expresada en huesos y riñones. La función de la HPT es la regulación de homeostasis extracelular de Ca^{2+} y fosfato (PO_4^{3-}). Una reducción de Ca^{2+} en el líquido extracelular y un aumento de PO_4^{3-} estimulan la liberación de HPT en las glándulas paratiroides^{2,43,44}. Las células principales (y en menor proporción la células oxifílicas) poseen en su membrana un sensor de Ca^{2+} (CaSR, *calcium-sensing receptor*) que es una

proteína compleja con componentes extracelulares fijadores de Ca^{2+} , siete componentes transmembrana y una porción intracelular que regula la síntesis de HPT a través de proteínas G y fosfolipasa C⁴⁴. Cuando la calcemia disminuye (la concentración media de sérico de Ca^{2+} es de 9.5 mg/dl en condiciones normales), la HPT es liberada hacia la circulación y actúa en diferentes sitios. En el hueso la HPT se une al receptor PTH1R (*parathyroid hormone-related peptide 1 receptor*) en los osteoblastos, osteocitos y células osteoprogenitoras y favorece la movilización de Ca^{2+} y fosfato del hueso a través de la estimulación de la diferenciación de los osteoclastos. Cuando el receptor PTH1R se activa por la unión con la HPT, los osteoblastos inducen la expresión de ligando activador del receptor NF- κ B (RANKL, *receptor activator for nuclear factor κ B ligand*), que se une a RANK (activador del receptor del factor nuclear κ B) presente en los preosteoclastos, y promueve su diferenciación a osteoclastos activos para finalmente aumentar la resorción ósea. Los osteoblastos presentan receptores para la HPT que al ser activados sintetizan factores activadores de los osteoclastos, los cuales reabsorben hueso y se libera Ca^{2+} a la sangre⁴². Cuando por alguna razón hay exceso de secreción de HPT, esta estimula la resorción ósea, que resulta en osteopenia y osteoporosis, y los huesos se vuelven más propensos a fracturas. En el riñón, la HPT actúa regulando tres procesos relacionados con el metabolismo mineral: 1) bloqueando la resorción del fosfato; 2) aumentando la resorción de Ca^{2+} , y 3) favoreciendo la síntesis de vitamina D activa (1,25-(OH)2D)⁴³. La 1,25-(OH)2D incrementa la osteoclastogénesis al inhibir la expresión de la osteoprotegerina (*OPG, to protect bone*), también conocida como «factor de inhibición de la osteoclastogénesis» (OCIF o TNFRSF11B), que es un receptor soluble del osteoblasto que compite con RANK por la unión de RANKL. De esta forma, la HPT y la 1,25-(OH)2D aumentan la calcemia al incrementar los osteoclastos activos en el hueso⁴⁴. La resorción del Ca^{2+} en el riñón ocurre aproximadamente alrededor del 65% en el túbulo contorneado proximal y el 15% en la parte ascendente del asa de Henle, mediante transporte pasivo independiente de la HPT. El ajuste fino de la excreción de Ca^{2+} se lleva a cabo principalmente en el túbulo distal por transporte activo dependiente de la HPT, donde se

reabsorbe el 20% del Ca^{2+} filtrado⁴³. La otra forma en que la HPT actúa para aumentar los niveles sanguíneos de Ca^{2+} es por medio de su influencia en el epitelio intestinal. En este sitio, la absorción de Ca^{2+} involucra dos procesos: uno pasivo, que se efectúa primordialmente en el yeyuno e íleon, y el otro por transporte activo en el duodeno y la parte proximal del yeyuno, el cual es responsable de la absorción del 90% del Ca^{2+} ⁴³. Debido a que la HPT aumenta la formación de 1,25-(OH)2D, el incremento en las concentraciones de esta última aumenta la absorción intestinal de Ca^{2+} (Fig. 6).

CONCLUSIÓN

Las glándulas paratiroides están presentes en todos los animales vertebrados superiores a los peces, y derivan de las bolsas faríngeas. Estudios recientes indican que las glándulas paratiroides en tetrápodos y las branquias de los peces son estructuras relacionadas evolutivamente, y que las glándulas paratiroides pueden surgir como resultado de la transformación de las branquias durante la evolución de los tetrápodos. Estas glándulas fueron estructuras enigmáticas por largo tiempo hasta que Owen las descubrió por primera vez, Sandström precisó su histología y les dio su nombre; pero fueron Gley, Erdheim y Albright quienes verdaderamente reconocieron el funcionamiento paratiroideo. Bien dice Ragnar A. Granit (premio Nobel en Medicina 1967) que el verdadero descubridor no es aquel que ve un fenómeno por primera vez, sino el que lo entiende y lo hace entendible a los demás. Es de mayor importancia para el médico general, y para el endocrinólogo y patólogo en particular, que tengan una comprensión completa de las glándulas paratiroides para el adecuado manejo del paciente con problemas paratiroides.

FINANCIAMIENTO

La presente investigación no ha recibido ninguna beca específica de agencias de los sectores público, comercial, o sin ánimo de lucro.

Figura 6. Esquema que demuestra la función de la hormona paratiroidea en la homeostasis del calcio. Las glándulas paratiroides responden a la baja concentración de calcio sérico secretando HPT, lo que estimula la resorción ósea por los osteoclastos, la resorción tubular renal de calcio y la síntesis de vitamina D activa (1,25-(OH)2D). La principal función endocrina de la 1,25-(OH)2D es el incremento de la absorción intestinal de Ca^{2+} y favorecer la movilización de Ca^{2+} del hueso y estimular la resorción de Ca^{2+} en el riñón. Todos estos mecanismos restauran la concentración de calcio en la circulación.

CONFLICTO DE INTERESES

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

RESPONSABILIDADES ÉTICAS

Protección de personas y animales. Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

Confidencialidad de los datos. Los autores declaran que han seguido los protocolos de su centro de trabajo sobre la publicación de datos de pacientes.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado. Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

BIBLIOGRAFÍA

- Chen H, Senda T, Emura S, Kubo K-y. An update on the structure of the parathyroid gland. *Open Anatomy Journal*. 2013;5:1-9.
- Goltzman D. Physiology of parathyroid hormone. *Endocrinol Metab Clin N Am*. 2018;47:743-58.
- Nordenström J, Marcus R. History of the parathyroid gland and their secretory product. Parathyroid hormone. En: Bilezikian J. *The parathyroid gland. Basic and clinical concepts*. 3rd ed. Amsterdam: Elsevier; 2015. pp. 1-17.
- Kafetzis ID, Diamantopoulos A, Christakis I, Leoutsakos B. The history of the parathyroid glands. *Hormones*. 2011;10:80-4.
- McAneny D, Beazley RM. The glands of Owen. Who was Owen? *Surgery*. 2016;159:7-10.
- Carney JA. The glandulae parathyroideae of Ivar Sandström. *Contributions from two continents. Am J Surg Pathol*. 1996;20:1123-44.

7. Dorairajan N, Pradeep PV. Vignette hyperparathyroidism: Glimpse into its history. *Int Surg*. 2014;99:528-33.
8. Udelsman R, Citino SB, Prasad M, Donovan PI, Fredholm DV. Parathyroid, thyroid and recurrent laryngeal nerve anatomy in an Indian rhinoceros (*Rhinoceros unicornis*). *World J Surg*. 2018;42:514-20.
9. Breimer L, Sourander. The discovery of the parathyroid glands in 1880: triumph and tragedy for Ivar Sandström. *Bull Inst Hist Med*. 1918;5:558-63.
10. Sandström IV. On a new gland in man and several mammals – glandulae parathyroideae. *Upsala Läk Förenings Förh*. 1879-880;15:441-71.
11. Kock W. Medicinska klassiker V Ivar Viktor Sandström. *Svenska Läkartidningen*. 1944;34:2073-82.
12. Gley E. Sur la toxicité des urines des chiens thyroïdectomisés: contribution à l'étude des fonctions du corps thyroïde. *Comptes Rendus de la Société de Biologie*. 1891;3:366-8.
13. Vermeulen AHM. The birth of endocrine pathology. How Erdheim misunderstood parathyroids. *Virchows Arch*. 2010;457:283-90.
14. Erdheim J. Beiträge zur pathologischen anatomie der menschlichen epithel-körperchen. *Zeitschrift für Heilkunst*. 1904;25:1-15.
15. Erdheim J. Ueber tetania parathyreopriva. *Weiner Klinische Wochenschrift*. 1906;19:716-7.
16. Brand RA. Friedrich Daniel von Recklinghausen, MD (1833-1910) *Clin Orthop Relat Res*. 2011;469:1225-6.
17. Kalra S, Baruah MP, Sahay R, Sawhney K. The history of parathyroid endocrinology. *Indian J Endocrinol Metab*. 2013;17:320-2.
18. Eknayan G. A history of the parathyroid glands. *Am J Kidney Dis*. 1995;26:801-7.
19. Noble RL. Memories of James Bertram Collip. *Can Med Assoc J*. 1965;93:1356-64.
20. The Endocrine Society Staff. In Memoriam: Dr. Rosalyn Yalow, PhD. 1921-2011. *Mol Endocrinol*. 2012;26:713-4.
21. Kleeman CR, Levine BS, Felsenfeld AF. Fuller Albright: The consummate clinical investigator. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2009;4:1541-6.
22. Peissig K, Condie BG, Manley NR. Embryology of the parathyroid glands. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2018;47:733-42.
23. Cinque L, Pugliese F, Salcuni AS, Scillitani A, Guarnieri V. Molecular pathogenesis of parathyroid tumours. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2018;32:891-908.
24. Scharpf J, Kyriazidis N, Kamani D, Randolph G. Anatomy and embryology of the parathyroid gland. *Oper Tech Otolaryngol Head Neck Surg*. 2016;27:117-21.
25. Noussios G, Anagnostis P, Natsis K. Ectopic parathyroid glands and their anatomical, clinical and surgical implications. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*. 2012;120:604-10.
26. Van der Walt J. Pathology of the parathyroid glands. *Diag Histopathol*. 2012;18:221-33.
27. Roth SI, Sadow PM, Johanson NB, Abu-Jawdaeh G. Parathyroid. En: *Mills SE. Histology for pathologists*. 4th ed. Philadelphia: Lippincott-Williams & Wilkins; 2012. pp.1209-1230
28. Brown MB, Limaie F. Histology, parathyroid gland [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing [fecha última actualización: 20 de septiembre de 2019]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK546596/>
29. Elliott D, Monroe D, Perrier N. Parathyroid histopathology: is it of any value today? *J Am Coll Surg*. 2006;203:758-65.
30. Yao K, Singer FR, Roth SI, Sassoon A, Ye C, Giuliano AE. Weight of normal parathyroid glands in patients with parathyroid adenomas. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004;89:3208-13.
31. Saffros RO, Rhatigan RM, Urgulu S. The normal parathyroid and the borderline with early hyperplasia: a light microscopic study. *Histopathology*. 1984;8:407-22.
32. Anton RC, Wheeler TM. Frozen section of thyroid and parathyroid specimens. *Arch Pathol Lab Med*. 2005;129:1575-84.
33. Trier JS. The fine structure of the parathyroid gland. *J Biophys Biochem Cytol*. 1958;4:13-21.
34. Zhang N, Koo HM, Weinreich M, Williams BO, Teh BT. Parafibromin inhibits cancer cell growth and causes G1 phase arrest. *Biochem Biophys Res Commun*. 2006;350:17-24.
35. Hossy Mohammed K, Siddiqui MT, Willis BC, Zaharieva Tsvetkova D, Mohamed A, Patel S, et al. Parafibromin, APC, and MIB-1 are useful markers for distinguishing parathyroid carcinomas from adenomas. *Appl Immunohistochem Mol Morphol*. 2017;25:731-5.
36. DeLellis RA, Arnold A, Bilezikian JP, Eng C, Larsson C, Lloyd RV, et al. Parathyroid carcinoma. En: *Lloyd RV. WHO Classification of tumors of endocrine organs*. 4th ed. Lyon: IARC; 2017. pp. 147-152
37. Nonaka D. Study of parathyroid transcription factor Gcm2 expression in parathyroid lesions. *Am J Surg Pathol*. 2011;35:145-51.
38. Higgins SE, Barletta JA. Applications of immunohistochemistry to endocrine pathology. *Adv Anat Pathol*. 2018;25:413-29.
39. Erickson LA, Mete O. Immunohistochemistry in diagnostic parathyroid pathology. *Endocr Pathol*. 2018;29:113-29.
40. Shakeel S, Mubarak M. Proliferative lesions of parathyroid glands: An update for practicing pathologists. *J Coll Physicians Surg Pak*. 2016;26:51-9.
41. Khan M, Sharma S. Physiology, parathyroid hormone (PTH) [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2019 [fecha de última actualización: 25 de abril de 2019]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK499940/>
42. Ávila E, Barrera D, Díaz L. Acciones calciotrópicas de la hormona paratiroidea y del sistema endocrino de la vitamina D. *Rev Inv Clin*. 2007;59:306-17.
43. Conigrave AD. The calcium-sensing receptor and the parathyroid: Past, present, future. *Front Physiol*. 2016;15:1-13.
44. Ferrer Cañabate J, Tovar I, Martínez P. Osteoprotegerina y sistema RANKL/RANK: ¿el futuro del metabolismo óseo? *An Med Interna (Madrid)*. 2002;19:385-8.