

DIFFICULTY IN THE DIAGNOSIS AND TREATMENT OF PARATHYROID CARCINOMA: A CASE REPORT

Parathyroid carcinoma is an uncommon cause of primary hyperparathyroidism. The main difficulty is the initial differential diagnosis between adenoma and carcinoma of the parathyroid gland because, unlike in other neoplasms, histologic criteria do not provide a definitive result. However, clinical and biochemical characteristics that are highly suspicious for malignancy have been described. Moreover, parathyroid carcinoma should be suspected when the primary hyperparathyroidism is severe. In some cases the diagnosis is made several years later with detection of distant metastases. We report the case of a 40-year-old man with severe and persistent primary hyperparathyroidism, which was confirmed years later as being secondary to parathyroid carcinoma.

Key words: Parathyroid. Carcinoma. Hyperparathyroidism. Diagnosis.

Dificultad en el diagnóstico y el tratamiento del carcinoma de paratiroides

OLGA SIMÓ^a, VICTORINA YETANO^a, IGNASI CASTELLS^a, ASSUMPTA RECASENS^a, GUZMÁN FRANCH^b, JOSÉ MARÍA CAMPOS^b Y BEATRIZ BELLOSILLO^c

^aUnidad de Endocrinología, Diabetes y Nutrición (UDEN). Hospital General de Granollers. Granollers. Barcelona. España.

^bServicio de Cirugía General. Hospital General de Granollers. Granollers. Barcelona. España.

^cServicio de Patología. Hospital del Mar. Barcelona. España.

El carcinoma de paratiroides es una causa poco frecuente de hiperparatiroidismo primario. El principal problema de esta afección es el diagnóstico diferencial inicial entre adenoma y carcinoma de paratiroides, dado que los criterios histológicos en estos casos es difícil que ofrezcan un diagnóstico definitivo, a diferencia de otras neoplasias. No obstante, se encuentran descritas series de signos clínicos y bioquímicos de alta sospecha inicial de malignidad. Asimismo, en los casos de hiperparatiroidismo primario más aparatosos estamos obligados a pensar en esta enfermedad, que se acaba confirmando en la mayor parte de las ocasiones, incluso años después por la aparición de metástasis a distancia.

El objetivo de este artículo es la descripción de un caso de hiperparatiroidismo primario severo y persistente en un paciente varón de 40 años, que años después se confirmó como secundario a un carcinoma de paratiroides.

Palabras clave: Paratiroides. Carcinoma. Hiperparatiroidismo. Diagnóstico.

INTRODUCCIÓN

El carcinoma de paratiroides es una causa poco frecuente de hipercalcemia dependiente de la paratirina (PTH)¹⁻³. En la mayoría de las series se describe como causa de hiperparatiroidismo primario (HPTP) en menos del 1% de los pacientes, aunque en algunos trabajos llega al 5% de los casos. La distinta prevalencia en las diferentes series se debe, sobre todo, a la dificultad para el diagnóstico a priori de carcinoma, tanto por cuadro clínico como desde el punto de vista histológico. El objetivo de este trabajo es la descripción de un caso de hiperparatiroidismo grave y persistente, secundario a un carcinoma de paratiroides.

Correspondencia: Dra. O. Simó.
Unidad de Endocrinología, Diabetes y Nutrición (UDEN).
Hospital General de Granollers.
Avda. Francesc Ribas, s/n. 08400 Granollers. Barcelona. España.
Correo electrónico: osimo@fhag.es

Manuscrito recibido el 23-10-2006 y aceptado para su publicación el 26-3-2007.

CASO CLÍNICO

Varón que consultó por primera vez a los 40 años (1991) por dolores óseos generalizados y cólicos nefríticos de repetición. Como antecedentes patológicos presentaba: enolismo y tabaquismo importante y resección 10 años antes de una litiasis renal. El estudio bioquímico y hormonal confirmaba el diagnóstico de HPTP (tabla 1). La exploración física cervical era anodina. Tanto la tomografía computarizada (TC) como la ecografía cervical indicaban adenoma de paratiroides superior derecha. Se realizó paratiroidectomía superior derecha sin incidencias (1991). Histología (anatomía patológica): adenoma de paratiroides. Recidiva de la enfermedad clínica y bioquímica 10 meses después (tabla 1). Las pruebas de imagen entonces indicaban nódulo a nivel de la paratiroides inferior derecha. Se intervino de nuevo realizándose paratiroidectomía inferior derecha e izquierda, dado que esta última glándula parecía hipertrófica a la exploración quirúrgica (1992). La anatomía patológica confirmaba hiperplasia de células principales de ambas glándulas. Se produjo normalización de la calcemia y PTH intacta (PTHi) tras la segunda cirugía.

Tres años después (1995), presentó de nuevo dolores óseos graves con aumento progresivo de la calcemia y la PTHi. Las visitas eran cada vez más irregulares (problema social, enolismo activo importante). Se realizaron hasta 2 gammagrafías con ⁹⁹Tc-sestamibi (G.MIBI) que resultaron negativas. Ecografía abdominal (2000): nefrocalcinosis y nefrolitiasis bilateral, colelitiasis múltiple. En 2002 ingresó por una crisis hipercalcémica aguda (tabla 1). La TC cervical mostraba tras el lóbulo tiroideo izquierdo un nódulo < 1 cm, indicio de paratiroides, que no se observaba en la ecografía. Se decidió intervenir, realizándose paratiroidectomía superior izquierda con autotrasplante a antebrazo derecho (2002) sin incidencias. La anatomía patológica resultó: hiperplasia de células principales (1 g). Persistencia clínica y bioquímica del hiperparatiroidismo grave tras la última cirugía (tabla 1, abril de 2002).

Se realizaron diferentes pruebas para localizar el origen del hiperparatiroidismo persistente (tabla 1) tras la resección de las 4 glándulas paratiroides. TC (fig. 1): nódulo sólido (3 cm) bilobulado en polo superior de riñón derecho, con otro nódulo sólido parahiliar en el pulmón derecho (2 cm). G.MIBI (fig. 2): captación positiva parahiliar derecha. Punción-aspiración con aguja fina (PAAF) de la tumoración renal: compatible con tu-

mor primario renal. Proteína relacionada con la PTH negativa, y el resto de los parámetros hormonales normales.

Se realizó nefrectomía derecha en mayo de 2002. La anatomía patológica definitiva fue de hipernefroma. Las concentraciones de PTHi y calcemia no se modificaron.

Se decidió completar el estudio con un *octreoscan*, que resultó negativo, y una gammagrafía con tomografía computarizada por emisión monofotónica (SPECT) (fig. 3), que mostró tejido hiperfuncionante ectópico en la parte posterior de mediastino medio derecho. Ante el grave deterioro clínico y bioquímico del paciente (tabla 1), se decidió llevar a cabo una toracotomía, con resección de una tumoración quística en la unión de la vena ácigos con la cava superior y lobectomía superior derecha (noviembre de 2002). Anatomía patológica: tumores neuroendocrinos metastásicos, morfológicamente consistentes con metástasis de carcinoma de paratiroides. Presentó hipocalcemia severa (tabla 1) junto con hipomagnesemia de 1,1 mg/dl (normal, 1,8-3 mg/dl) a los pocos días de la intervención con importantes dolores óseos, por lo que se instauró tratamiento con calcio, magnesio y vitamina D.

Dada la concomitancia de tumor renal y carcinoma de paratiroides, se realizó estudio genético que descartaba una mutación que pudiera afectar a la funcionalidad del gen *HRPT2*.

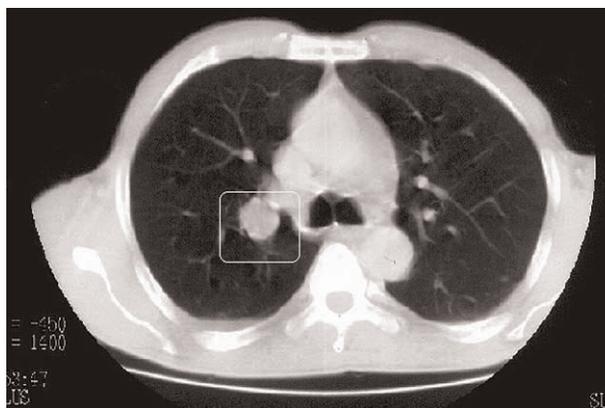


Fig. 1. Tomografía computarizada corporal.

TABLA 1. Evolución del paciente

	Evolución								
	1991		1992		Abril de 2002		Noviembre de 2002		
	Pre	Post	Pre	Post	Pre	Post	Pre	Post	
PTH C-terminal (normal, 0,006-0,31 ng/ml)	5,5	1,13	1,13						
PTHi (normal, 10-65 pg/ml)				40	527	647	647	12	
Calcemia (mg/dl)	16	10,5	11,9	8,8	16,1	13,9	19	5,1	
Intervención quirúrgica	Paratiroidectomía superior derecha		Paratiroidectomía inferior bilateral		Paratiroidectomía superior izquierda y autotrasplante de glúteo a brazo derecho		Toracotomía con lobectomía superior derecha y resección tumor (M1) junto a vena cava		
Anatomía patológica	Adenoma de paratiroides		Hiperplasia de células principales (2 g)		Hiperplasia de células principales (1 g)		Tumores neuroendocrinos (M1 de carcinoma de paratiroides)		

M1: metástasis a distancia; Post: valores postoperatorios; Pre: valores preoperatorios; PTHi: paratirina intacta.

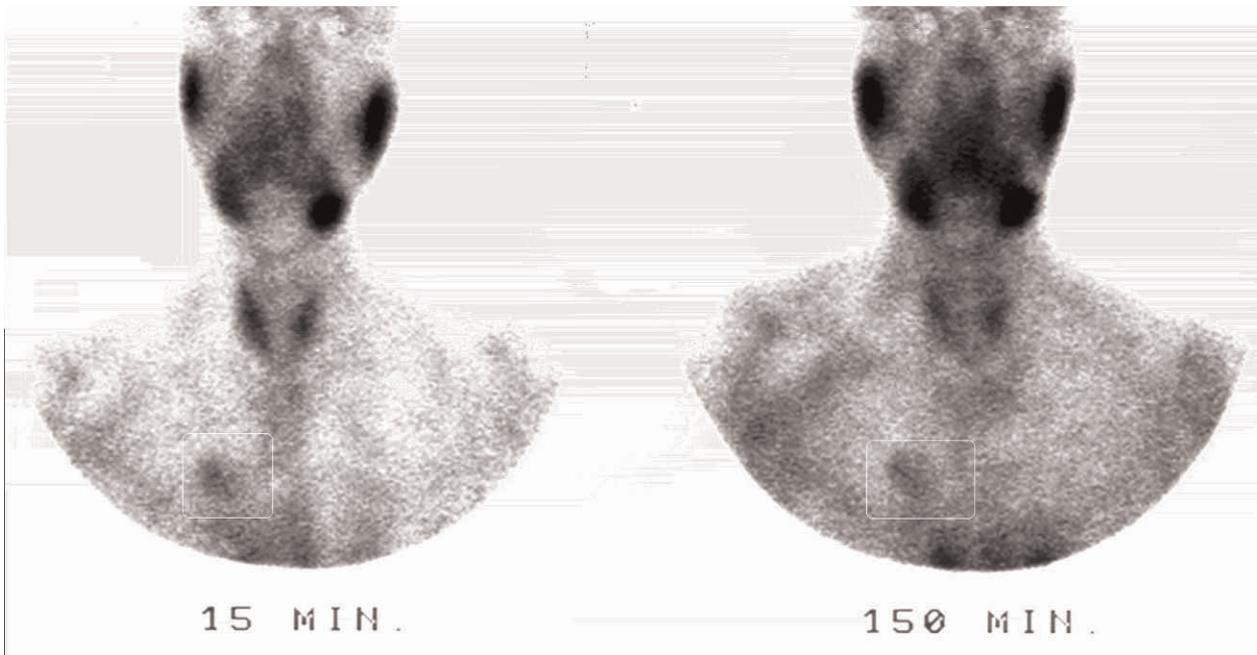


Fig. 2. Gammagrafía con ⁹⁹Tc-sestamibi.

DISCUSIÓN

El carcinoma de paratiroides es una afección poco frecuente y de curso variable, con tendencia a las recurrencias, pero, en general, con bajo potencial de malignidad². La supervivencia media a los 5 años varía

según las series, pero puede llegar hasta el 86%^{2,5}. La principal dificultad de esta neoplasia es el diagnóstico diferencial inicial entre adenoma y carcinoma de paratiroides, porque, a diferencia de otros tumores, el diagnóstico basado en criterios histológicos es difícil. Además, la terapia más efectiva y de la que depende el pronóstico es la cirugía inicial adecuada^{1,4}.

La etiología del carcinoma de paratiroides es desconocida. Se han descrito como factores predisponentes en las diferentes series revisadas: radioterapia cervical, glándulas hiperplásicas o adenomas de paratiroides previos^{1,2}, así como el hiperparatiroidismo secundario a la insuficiencia renal crónica en hemodiálisis^{2,5}. En nuestro caso, el paciente presentaba en todas las paratiroides hiperplasia o adenoma. Esta asociación, a pesar de que se la ha descrito, es excepcional y se ha publicado pocos casos similares al nuestro^{2,6}. El carcinoma de paratiroides puede asociarse tanto a los síndromes de hiperparatiroidismo primario familiar como hiperparatiroidismo aislado o formando parte del síndrome de hiperparatiroidismo hereditario-tumores de mandíbula (HPT-JT)². La incidencia de carcinoma de paratiroides es muy superior en esos casos. El síndrome HPT-JT es una enfermedad rara, con herencia autosómica dominante, en la que la incidencia de carcinoma de paratiroides puede alcanzar hasta el 15% de los casos. Clínicamente, se caracteriza por HPTP por adenomas o carcinomas de paratiroides junto a fibromas osificantes de mandíbula. También se ha asociado a este síndrome tumores renales quísticos o sólidos y uterinos. Recientemente, se ha localizado el gen responsable, el gen *HRPT2*, en 1q25-q31⁷⁻⁹. En el caso descrito previamente, la asociación con un tumor papilar renal

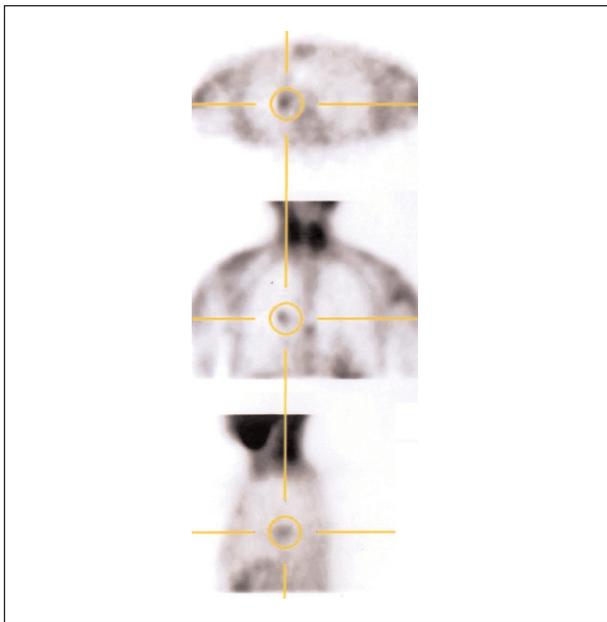


Fig. 3. Gammagrafía con tomografía computarizada por emisión monofotónica.

podría hacer sospechar el HPT-JT, aunque no presentaba tumor alguno de mandíbula. Sin embargo, el estudio genético descartó mutaciones en dicho gen que afectaran a su funcionalidad normal.

Los criterios diagnósticos histológicos de carcinoma de paratiroides clásicos¹⁰ son poco sensibles y específicos⁴: a) fibrosis capsular o trabecular; b) arquitectura celular en rosetas o trabecular; c) presencia de figuras mitóticas, y d) invasión capsular o vascular. No obstante, la presencia de varios de ellos en la misma tumoración aumenta la posibilidad de malignidad¹ y el último criterio es el que más se correlaciona con la recurrencia posterior del tumor². El diagnóstico definitivo de malignidad, en muchas ocasiones, se acaba confirmando años después por la invasión local de otros tejidos y/o aparición de metástasis a distancia^{2,4}, como en el caso descrito. Otras técnicas inmunohistoquímicas o de estudio del ADN tampoco aportan resultados concluyentes para el diagnóstico^{1,2,4}.

El diagnóstico definitivo de carcinoma de paratiroides tampoco puede basarse exclusivamente en criterios clínicos. No obstante, se ha descrito como signos de alta sospecha inicial: agresividad local del tumor y/o calcemias > 14 mg/dl con clínica grave^{1,2,4}. Además, las concentraciones plasmáticas de PTHi y fosfatasa alcalina suelen ser más elevadas en el carcinoma. El hallazgo a la exploración física de una masa palpable cervical es inusual en un HPTP de origen benigno^{1,2}; en cambio, se ha descrito hasta en el 76% de los casos de carcinoma de paratiroides^{2,4}. Al igual que la invasión local de estructuras vecinas, nos obliga a pensar en malignidad^{3,4}. Nuestro paciente no presentaba ninguno de estos hallazgos clínicos al inicio del cuadro, pero sí una hipercalcemia inicial con clínica grave, pero no se tuvo confirmación histológica hasta la última intervención quirúrgica, como ocurre a menudo en estos casos. La clínica habitualmente está determinada por los signos y los síntomas de hipercalcemia, como en el caso descrito: fatiga, debilidad, pérdida de peso, anorexia, náuseas, vómitos, poliuria y polidipsia. Otros síntomas frecuentes son los derivados de la afección ósea y renal: cólicos nefríticos, dolores y fracturas óseas^{1,2}. Nuestro paciente había presentado los dos primeros. La afección ósea y la renal simultáneas pueden encontrarse con mayor frecuencia en el carcinoma, cuando esta situación es poco frecuente en el HPTP de origen benigno².

El tratamiento más efectivo y de elección del carcinoma de paratiroides es la resección completa de la lesión primaria en la primera cirugía. Así, ante una alta sospecha inicial, se recomienda resección en bloque de la lesión, sin romper la cápsula (con hemitiroidectomía homolateral, timo lingual y tejido contiguo afecto)¹⁻³.

La rápida disminución de la calcemia tras la intervención es el mejor indicador del éxito de la cirugía. Si esto ocurre, con alta probabilidad el paciente puede presentar "síndrome de hueso hambriento"^{1,2} (hipocalcemia con hipofosfatemia brusca, grave y rebelde al

tratamiento)^{2,4}. Nuestro paciente presentó hipocalcemia postoperatoria, posiblemente de causa multifactorial (hipoparatiroidismo, hipomagnesemia, "síndrome de hueso hambriento").

La situación es más compleja si el diagnóstico se produce en el postoperatorio o incluso, como en nuestro paciente, años después por la presencia de metástasis a distancia. Se debe realizar un seguimiento frecuente tras la intervención con determinación de calcemia y PTHi. Las concentraciones de calcio plasmáticas son el mejor indicador de posibles recurrencias. La posibilidad de éstas y su momento de aparición son muy variables, lo que obliga a valorar individualmente cada caso^{1,4}.

El tratamiento de elección de la enfermedad recurrente o metastásica del carcinoma de paratiroides es la cirugía, aun realizándolo con intención paliativa de la hipercalcemia como en el caso descrito, a diferencia de otras neoplasias¹⁻³. La radioterapia y la quimioterapia no son eficaces^{2,3}. El curso fulminante en algunos pacientes principalmente se debe a la hipercalcemia rebelde a todo tratamiento, y no a la infiltración de órganos vitales^{2,3}. Este motivo obliga a realizar diferentes pruebas de localización del tejido residual funcionante o de las metástasis, como se hizo en nuestro paciente. Siempre se debe empezar por una cuidadosa exploración cervical, porque la recurrencia más frecuente y precoz es local y muchas veces se trata de un tumor palpable². Para su localización se recomienda realizar pruebas no invasivas. Diferentes revisiones señalan como pruebas más sensibles para detectar recidivas locales la ecografía seguida de la TC cervical³. Pero parece que hay acuerdo general en que la prueba más efectiva para la localización de metástasis es la G.MIBI, aunque también puede ser útil la gammagrafía con SPECT¹. En el caso descrito, afortunadamente, las diferentes pruebas de imagen fueron concordantes y localizaron las metástasis (SPECT, G.MIBI, TC), lo que aportó los datos fundamentales para que la última cirugía fuera exitosa. Las metástasis a distancia se producen vía hemática y linfática, y las más frecuentes son adenopatías cervicales (30%) y pulmón (40%)^{2,3}. Nuestro caso presentaba, de hecho, metástasis en la localización más frecuente (pulmón). Cuando el tumor ya se encuentra diseminado y no es posible el tratamiento quirúrgico, es cuando empeora francamente el pronóstico de estos pacientes. Se debe tratar intensamente la hipercalcemia. Los bisfosfonatos y, más recientemente, los calcimiméticos son los fármacos más efectivos y con menos efectos secundarios^{2,3,11,12}. En nuestro caso no se utilizaron porque aún no se disponía de ellos en esas fechas.

El carcinoma de paratiroides es una rara enfermedad de difícil diagnóstico. Frecuentemente se diagnostica años después por la aparición de metástasis a distancia o recidiva local tras una primera intervención por HPTP. El único tratamiento curativo es la resección en bloque de la lesión inicial. En los casos de adenomas atípicos o enfermedad recurrente inusual o

casos de HPTP intervenido muy floridos bioquímica y clínicamente, se debe realizar un estrecho seguimiento del paciente, por el alto riesgo de carcinoma de paratiroides.

BIBLIOGRAFÍA

1. Obara T, Okamoto T, Kanbe M, Lihara M. Functioning parathyroid carcinoma: clinicopathologic features and rational treatment. *Semin Surg Oncol.* 1997;13:134-41.
2. Shane E. Clinical review 122: Parathyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001;86:485-93.
3. Dotzenrath C, Goretzki PE, Sarbia M, Cupisti K, Feldkamp J, Röher HD. Parathyroid carcinoma: problems in diagnosis and the need for radical surgery even in recurrent disease. *Eur J Surg Oncol.* 2001;27:383-9.
4. Rios L, Sapunar J, Roa I. Hiperparatiroidismo primario con compromiso esquelético grave. Un caso de carcinoma paratiroideo. *Rev Med Chile.* 2005;133:77-81.
5. Tseng CC, Huang JJ, Wang MC, Lan RR, Sung JM, Chen F.F. Parathyroid carcinoma with multiple metastases. *Nephrol Dial Transplant.* 1999;14:449-451.
6. Sinha S, Sinha A, McPherson GA. Synchronous sporadic carcinoma and primary hyperplasia of the parathyroid glands: a case report and review of the literature. *Int J Surg Pathol.* 2006;14:336-9.
7. Mizusawa N, Uchino S, Iwata T, Tsuyuguchi M, Suzuki Y, Mizukoshi T, et al. Genetic analyses in patients with familial isolated hyperparathyroidism and hyperparathyroidism-jaw tumor syndrome. *Clin Endocrinol.* 2006;65:9-16.
8. Haven CJ, Wong FK, Van Dam EWCM, Van Der Luijt R, Van Asperen C, Jansen J, et al. A genotypic and histopathological study of a large dutch kindred with hyperparathyroid-jaw tumor syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 2000;85:1449-54.
9. Teh BT, Farnebo F, Twigg S, Höög A, Kytölä S, Korpi-Hyövälti E, et al. Familial isolated hyperparathyroidism maps to the hyperparathyroidism-jaw tumor locus in 1q21-q32 in a subset of families. *J Clin Endocrinol Metab.* 1998;83:2114-20.
10. Schantz A, Castleman B. Parathyroid carcinoma: a study of 70 cases. *Cancer.* 1973;31:600-5.
11. Dong BJ. Cinacalcet: an oral calcimimetic agent for the management of hyperparathyroidism. *Curr Opin Investig Drugs.* 2004;5:1080-5.
12. Mittendorf EA, McHenry CR. Parathyroid carcinoma. *J Surg Oncol.* 2005;89:136-42.