



Cáncer de paratiroides

Parathyroid cancer

Fernando M Saldívar Galindo,* Gregorio Arellano Aguilar,† José Aguirre Trigueros‡
Elton Alexis Montoya Cifuentes,|| Luis Gerardo Domínguez Carrillo¶

Resumen

Introducción: El carcinoma de las glándulas paratiroides (CP) descrito por De Quervain en 1909 representa una de las neoplasias menos frecuentes; dado que el CP es funcionalmente activo, el comportamiento clínico inicial es similar a las neoplasias paratiroides benignas. **Caso clínico:** Masculino de 49 años que acude a urgencias con náusea y vómito de una semana de evolución, a la exploración se encontró aumento de volumen del lóbulo izquierdo de glándula tiroidea asociado a hipercalcemia de 19 mg/dL y paratohormona de 1,873 pg/mL, con gammagrama que mostró un tumor funcionante localizado a glándula paratiroides inferior izquierda; con ultrasonido y tomografía previos fue sometido a cirugía. El estudio histopatológico reportó cáncer de paratiroides, por lo que se reintervino, se efectuó cirugía radical de cuello y posteriormente radioterapia adyuvante. **Conclusiones:** El CP representa la neoplasia menos frecuente; en pacientes con niveles de paratohormona mayores de 1,000 pg/mL e hipercalcemia mayor de 14 mg/dL debe sospecharse dicha patología.

Palabras clave: Cáncer de paratiroides, hipercalcemia, paratohormona.

Abstract

Introduction: Parathyroid cancer glands (PC) described by De Quervain in 1909 represents one of less frequent neoplasm; since PC is functionally active, the initial clinical behavior is similar to benign parathyroid neoplasms. **Clinical case:** A 49-year-old male who went to the emergency with nausea and vomiting of one week of evolution. On examination there was a left lobe of the thyroid gland increase in the volume, associated with hypercalcemia of 19 mg/dL and parathyroid hormone of 1,873 pg/mL, with a gammagram showed a functioning tumor located to the left inferior parathyroid gland; with previous ultrasound and tomography, he underwent surgery. The histopathological study reported parathyroid cancer, a radical surgery was performed in a second time, and radiotherapy was prescribed. **Conclusions:** PC represents the less frequent neoplasm; in patients with parathyroid hormone levels greater than 1,000 pg/mL and hypercalcemia greater than 14 mg/dL, this condition should be suspected.

Keywords: Parathyroid cancer, hypercalcemia, parathyroid hormone.

INTRODUCCIÓN

El cáncer paratiroideo es una entidad clínico-patológica rara, descrita por De Quervain¹ en 1909; la asociación de la hipercalcemia severa con CP fue reportada en 1938 por Armstrong.² A diferencia de otras neoplasias endocrinas malignas el CP es funcionalmente activo y se caracteriza por elevaciones importantes tanto de hormona paratiroidea como hipercalcemia. El comportamiento clínico puede ser

similar a las neoplasias paratiroides benignas, resultando difícil su diagnóstico preoperatorio. El tratamiento es quirúrgico, el estudio histopatológico es indispensable para el diagnóstico. Al acudir un paciente en el que se llegó al diagnóstico por histopatología, y siendo el segundo reportado en el estado de Guanajuato, presentamos este caso, haciendo énfasis en que el problema de los pacientes con cáncer de glándulas paratiroides es el subsiguiente control de calcio, que es lo que puede llevarles a la muerte.

* Cirujano Oncólogo. División de Cirugía del Hospital Ángeles León, León, Guanajuato. México.

† Internista. División de Medicina del Hospital Ángeles León, León, Guanajuato. México.

‡ Patólogo. Departamento de Patología del Hospital Ángeles León, León, Guanajuato. México.

|| Interno de pregrado. Adscrito al Servicio de Cirugía del Hospital Ángeles León, León, Guanajuato. México.

¶ Especialista en Medicina de Rehabilitación. Facultad de Medicina de León, Universidad de Guanajuato. México.

Correspondencia:

Dr. Gregorio Arellano Aguilar
Correo electrónico: gregareag@gmail.com

Aceptado: 29-03-2019.

CASO CLÍNICO

Masculino de 49 años, originario de León, Guanajuato; casado, con escolaridad primaria, dedicado a la industria del zapato, sin antecedentes de importancia. Acude a urgencias por presentar náusea y vómito de una semana de evolución posterior a viaje. A la exploración física: FC 70 l/min; TA 140/80 mmHg; FR 16 r/min; cráneo y cara normales, presencia de aliento urémico. Cuello: masa de 3 cm, localizada a lóbulo tiroideo izquierdo, sin adenopatías; resto de exploración normal, ausencia de signo de Chvostek y de Trousseau. Con el diagnóstico presuntivo de nódulo tiroideo izquierdo se solicitan exámenes de laboratorio que mostraron: Hb 9.6 g/dL; Hto 28 %; plaquetas 158,000; leucocitos 6,700/mcL; linfocitos 4,200/mcL; T3 libre 3.20 nmol/L; T4 libre 0.70 nmol/L; TSH 0.50 mUI/L; paratohormona (molécula intacta) 1,873 pg/mL; calcio 19 mg/dL; nitrógeno ureico en sangre 60 mg/dL; urea 146 mg/dL; creatinina 5 mg/dL. La radiografía tele de tórax

reveló desviación a la derecha de la tráquea; los estudios de ultrasonido y tomografía computarizada evidenciaron: crecimiento a nivel de lóbulo tiroideo izquierdo de 6 cm de diámetro con proyección a mediastino, la gammagrafía reveló biodistribución del MIBI marcado con Tc99m anormal, por intensa captación del lóbulo izquierdo en toda la fase tiroidea y no se modificó en fase paratiroidea (Figuras 1 a 3).

Previa preparación por nefrología, se procedió a resección de tumor bilobulado de paratiroides inferior izquierda con dimensiones de 70 × 50 × 40 mm, se reportó patología en examen transoperatorio: adenoma de paratiroides, sin evidencia de malignidad (Figura 4). El estudio de histopatología reveló: microscópicamente, parénquima de glándula paratiroides con proliferación de células principales agrupadas en sábanas o nidos separados y entremezclados con bandas gruesas de tejido conectivo, así como luces vasculares ectásicas infiltradas por grupos de células neoplásicas de citoplasma escaso, ligeramente

Figura 1:

Telerradiografía de tórax que muestra desviación de la tráquea hacia la derecha; el ultrasonido de cuello reveló presencia de masa en lóbulo izquierdo de tiroides (A) que corresponde a glándula paratiroides inferior izquierda; en (B) imagen Doppler muestra abundante irrigación de la paratiroides inferior izquierda.

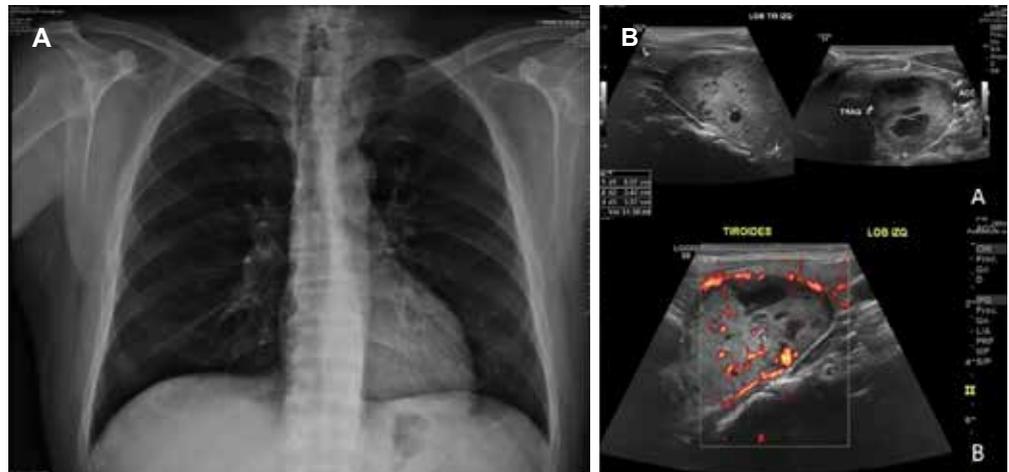


Imagen en color en: www.medigraphic.com/actamedica

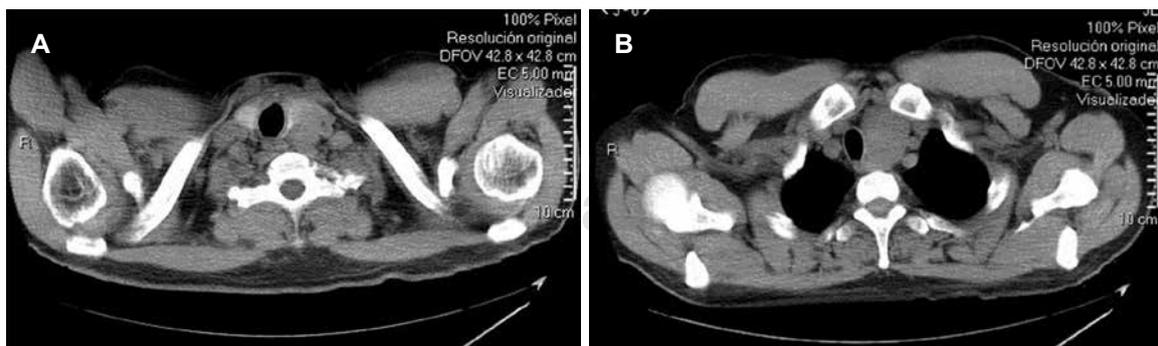


Figura 2: Imágenes de tomografía computarizada en cortes axiales a nivel de cuello (A) y (B) nivel de mediastino superior que muestran masa localizada en lóbulo izquierdo de glándula tiroidea, desviando la tráquea a la derecha, que corresponde a glándula paratiroides inferior izquierda.

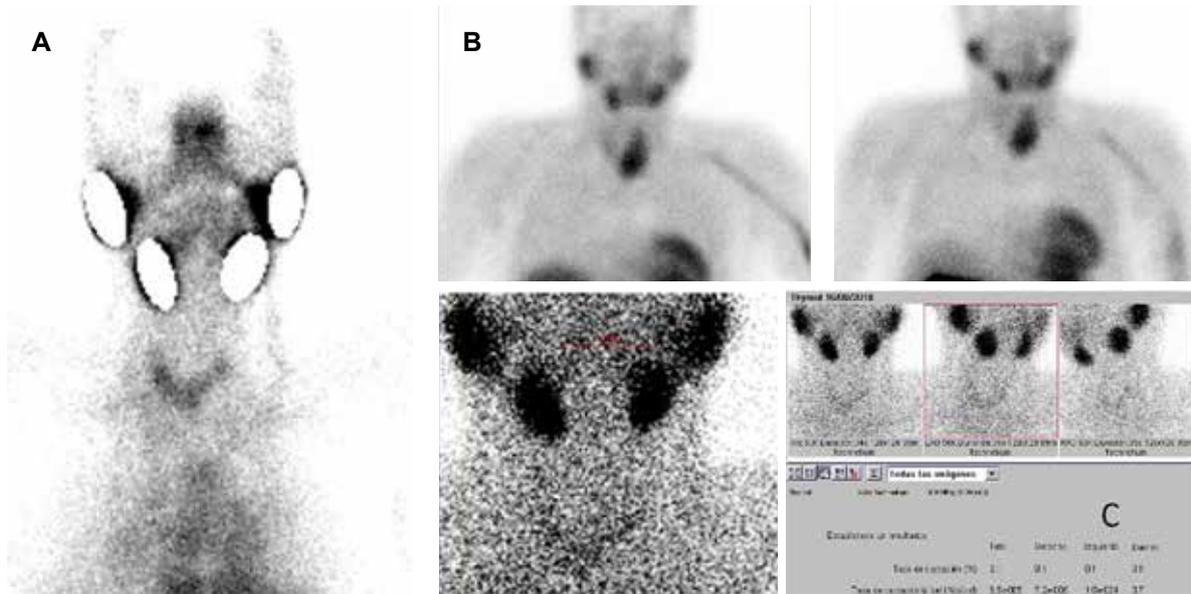


Figura 3: Al centellograma de glándula tiroidea se observa: incremento global de tamaño del lóbulo izquierdo con biodistribución del MIBI marcado con Tc99m que muestra: intensa captación que se mantiene en toda la fase tiroidea y no se modifica en fase paratiroidea.

eosinófilo con núcleos redondos u ovals, con recuento de cinco mitosis por cada 10 campos de gran aumento, se observó cápsula infiltrada por células neoplásicas que correspondían a carcinoma de glándula paratiroides. Posterior a la cirugía, los niveles de calcio disminuyeron a 9.2 mg/dL; ante resultados de patología a los 20 días de la cirugía inicial se realizó complemento quirúrgico de radicalización, se efectuó disección funcional radical de cuello izquierdo en niveles II, III y IV, así como complemento de niveles mediastinales VI y VII, sin documentarse enfermedad residual macroscópica o microscópica. Catorce días después se dio seguimiento con niveles de calcio en 9.8 mg/dL, se inició radioterapia complementaria a nivel de cuello central y mediastinal en áreas VI y VII a dosis de 6,300 cGy en 35 fracciones y cuello a niveles II-III-IV izquierdos con 5,600 cGy en 35 fracciones, siendo manejado el control de calcio por nefrología, manteniendo niveles entre 9.7 y 10.1 mg/dL; a tres meses de seguimiento no se detectan datos de actividad local o regional del cáncer de paratiroides y continúa en control estrecho por nefrología.

DISCUSIÓN

El CP tiene una incidencia calculada de 0.015 por 100,000 habitantes, con prevalencia de 0.005%, que corresponde a 1.25/10,000,000 de personas;³ la escasa incidencia se limita a reportes individuales y series institucionales. En una revisión sistemática de 22,225 casos de hiperparatiroidismo

primario registrados entre 1995 y 2003, el carcinoma de paratiroides representó 0.74% de los casos.⁴ En un estudio retrospectivo de dos cohortes europeas de pacientes con hiperparatiroidismo primario, la frecuencia de CP osciló entre 0.3 y 2.1%.⁵ De 1988 a 2003, 224 pacientes con carcinoma de paratiroides fueron identificados por los datos del Registro de Vigilancia del Cáncer, Epidemiología y Resultados Finales (SEER);⁶ durante este periodo la incidencia de carcinoma paratiroideo aumentó de 3.58 a 5.73 por 10 millones de habitantes. El aumento estuvo acompañado de una disminución significativa en la proporción de pacientes con tumores grandes (≥ 4 cm) y un incremento en la proporción con ganglios linfáticos negativos, lo que sugiere que un diagnóstico más temprano puede explicar el aumento de la incidencia. De 2000 a 2012 la tasa de incidencia de carcinoma de paratiroides (base de datos SEER) fue de 0.36, y hubo una disminución en la tasa de incidencia entre 2000- 2002 y de 2010 a 2012.⁷ La aparición de carcinoma de paratiroides en pacientes con neoplasia endocrina múltiple tipo 1 (MEN1) es muy rara; sólo se informó un caso en una serie de 348 de MEN1 (0.28%) de la Clínica Mayo desde 1977 hasta 2013. En México, desde 1968 hasta 2012, existen dos pequeñas series reportadas, una de ocho pacientes en el Hospital Siglo XXI y la otra de cuatro casos en el Instituto Nacional de la Nutrición, además de cuatro casos aislados, uno de ellos en León, Guanajuato, siendo el presente el segundo caso en el estado. La mediana de edad de la mayoría de

las series se ubica entre 45 y 51 años y la proporción entre mujeres y hombres afectados es de 1:1.

Desde el punto de vista de su patogenia, se ha reconocido que la mutación del gen supresor de tumores HRPT2⁸ (también llamado CDC73), localizado en el cromosoma 1 y que codifica parafibromina, proteína relacionada con la regulación de la expresión génica y la inhibición de la proliferación celular, su mutación ha sido confirmada tanto en hiperparatiroidismo y síndrome del tumor de mandíbula (HPT-JT) como en el carcinoma esporádico de paratiroides. A su vez, se están investigando varios genes involucrados en alteraciones de la vía PI3K/AKT/MTOR en más de 20% de los casos y amplificación de ciclina D1 en casi 30% de los casos de CP.

En relación a la presentación clínica se observa el CP a una edad media de 44 a 54 años, sin diferencia entre géneros, caracterizado por concentraciones medias de calcio en suero de 14.6 a 15.9 mg/dL en 65 a 75% de los casos; asociado a concentraciones séricas de parathormona (PTH) de cinco a 10 veces más altas que el límite superior normal. Otros datos clínicos son: presencia de crisis paratiroides en 12% de los pacientes, masa en cuello de 34 a

52%, enfermedad ósea de 34 a 73%; enfermedad renal de 32 a 70% de los casos; asociación a pancreatitis de 1 a 15% de los pacientes y de 2 a 7% de los casos diagnosticados los pacientes son asintomáticos.⁹ El CP tiende a localizarse en las glándulas paratiroides inferiores. La presencia de metástasis en los ganglios linfáticos y de metástasis a distancia (por lo general hígado y hueso) se reporta hasta en 1/3 de los pacientes al momento del diagnóstico.³ En relación con los signos y síntomas de hiperparatiroidismo relacionados con el CP que se pueden encontrar en el momento del diagnóstico son: resorción ósea subcortical, dolor óseo, fracturas patológicas, masa palpable en el cuello, cálculos renales, enfermedad renal, cólico renal, úlcera péptica (datos de pirosis y regurgitaciones ácidas por producción excesiva de ácido clorhídrico inducidas por hipercalcemia), pancreatitis recidivante, fatiga, debilidad muscular, pérdida de peso, anorexia, poliuria, polidipsia, hipertensión arterial, deshidratación, náusea y vómitos. Ciertas características clínicas ayudan a distinguir el CP del adenoma paratiroideo debiéndose sospechar CP7 en los siguientes casos: a) hipercalcemia mayor de 14 mg/dL; b) concentración de HPT sérica más alta que el doble de lo normal; c) masa cervical

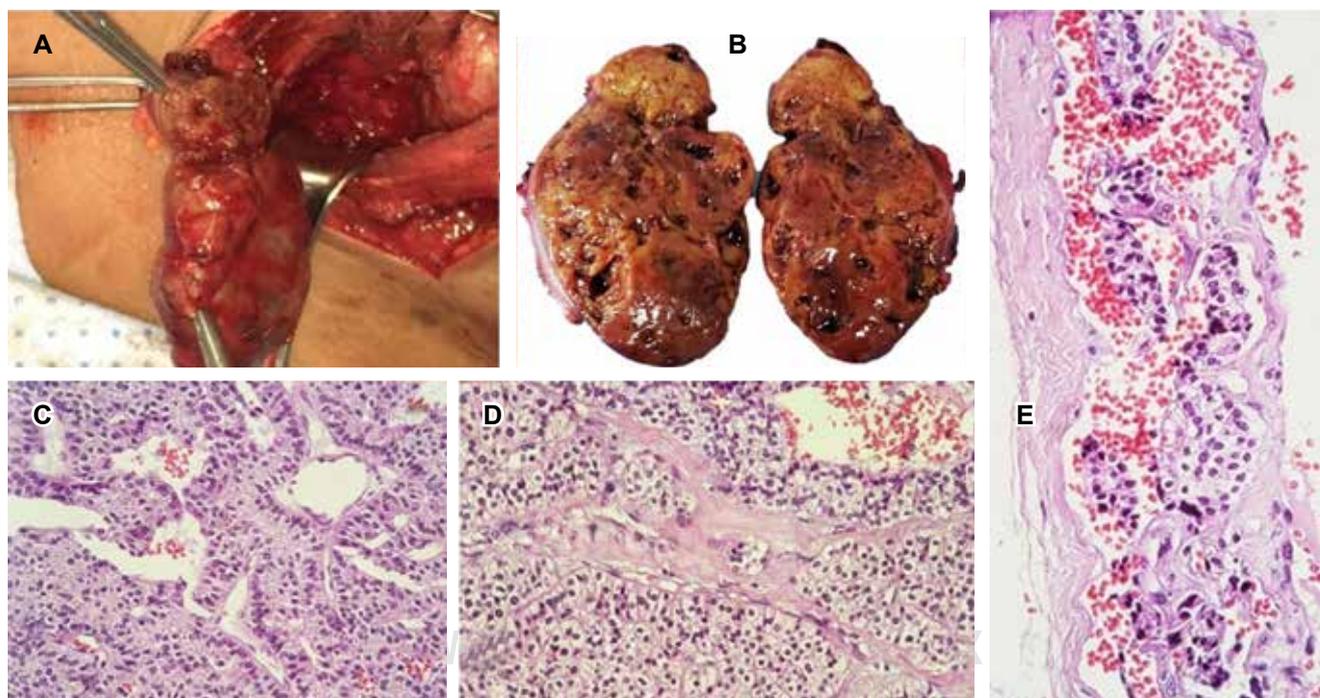


Figura 4: En (A) Procedimiento quirúrgico para extirpación de glándula paratiroides inferior izquierda de 70 × 50 × 40 mm. En (B), fotografías de pieza quirúrgica, peso 30 g, con dimensiones 7 × 5 × 5 cm, semiovoide, brillante rojiza con vasos congestivos; al corte marrón con material achocolatado en su interior. En (C) microfotografía que muestra: células de citoplasmas eosinófilos, núcleos redondos a ovales, cromatina en grumos gruesos mal distribuida, nucléolos conspicuos. En (D), proliferación de células principales separadas por bandas gruesas de tejido conectivo. En (E), cápsula y luces vasculares infiltradas por grupos de células neoplásicas, que corresponden a cáncer de glándula paratiroides.

en paciente con hipercalcemia; d) parálisis unilateral de las cuerdas vocales; y e) enfermedad renal y esquelética simultáneas con HPT sérica marcadamente elevada. La sintomatología renal y ósea se presenta de manera simultánea en el momento del diagnóstico en 50% o menos de los pacientes; en un estudio⁸ que incluyó 43 casos de CP se notifica que la prevalencia de nefrolitiasis e insuficiencia renal varía entre 56 y 84%, respectivamente.³

El diagnóstico de carcinoma de paratiroides por lo general se realiza en el momento de la cirugía para corregir el hiperparatiroidismo grave; sin embargo, el estudio histopatológico es el que confirma el diagnóstico, las características patológicas clásicas de un patrón trabecular, figuras mitóticas, bandas fibrosas gruesas e invasión capsular y vascular son altamente sugestivas de carcinoma de paratiroides.¹⁰ Los dos criterios por los cuales un diagnóstico de CP es definitivo son: la invasión local de estructuras contiguas, además de nódulos linfáticos afectados o metástasis a distancia. La invasión generalizada más allá de la cápsula, incluyendo la invasión vascular extracapsular parecen correlacionarse mejor con el diagnóstico de cáncer.⁹ El uso de un panel inmunohistoquímico que incluye parafibromina, galactin-3, PGP9.5 y Ki67 se ha sugerido en una serie pequeña para ayudar en el diagnóstico del carcinoma de paratiroides, con sensibilidad de 80% y especificidad de 100%.¹¹

En cuanto a tipificación por etapas del CP se reconoce que los datos disponibles sobre las características del tumor y el pronóstico son tan limitados que la propuesta de un sistema de estadificación en este momento es prematura.¹²

El tratamiento primario del CP es la cirugía; cuando el tumor ya no es susceptible de intervención quirúrgica, el tratamiento se centra en el control de la hipercalcemia con terapia médica, que puede incluir bifosfonatos, agentes calcimiméticos o denosumab. Cuando se sospecha o se conoce el diagnóstico de cáncer de paratiroides antes de la operación, la cirugía inicial debe incluir paratiroidectomía o resección en bloque de la masa paratiroidea y cualquier tejido adyacente que haya sido invadido por un tumor.⁹ En el registro de vigilancia, epidemiología y resultados finales (SEER), 78.6% de los pacientes se sometió a una paratiroidectomía simple y 12.5% a una resección en bloque;⁶ esta última podría incluir el lóbulo tiroideo ipsilateral, el tejido alveolar y linfático paratraqueal, el timo o parte de los músculos del cuello y, en algunos casos, el nervio laríngeo recurrente. Algunos centros recomiendan la disección de los ganglios linfáticos ipsilaterales, siendo importante evitar la ruptura capsular; al respecto se menciona que en la presentación inicial, muy pocos pacientes con carcinoma de paratiroides tienen metástasis, ya sea en los ganglios linfáticos regionales (< 5%) o en sitios dis-

tantes (< 2%). En la serie de casos de la *National Cancer Database*¹³ con 286 pacientes, sólo 16 (5.6%) presentaron metástasis en los ganglios linfáticos en el momento de la cirugía inicial, por lo que la cirugía debe incluir la resección en bloque del tumor con todas las regiones de posible invasión en ese momento;¹⁴ ya que en un análisis de publicaciones científicas se indica que existe 8% de recidiva después de la resección en bloque frente a 51% de incidencia después de la paratiroidectomía estándar. Por otra parte, la radioterapia adyuvante postquirúrgica es plenamente indicada (como en el caso presentado) de acuerdo a los reportes de Munson¹⁵ y su equipo y de Busaidy³ y colaboradores en los cuales se demuestra que los pacientes que la recibieron tienen menos posibilidades de recidiva. Sin embargo, alrededor de 40 a 60% de los pacientes padecen una recidiva postquirúrgica, por lo común de dos a cinco años después de la resección inicial; siendo en la mayoría de los casos la presencia de hipercalcemia el dato que precede la manifestación enfermedad recidivante. Por lo general, la localización de la recidiva es regional, ya sea en los tejidos del cuello o en los ganglios linfáticos cervicales, e incluye alrededor de dos tercios de los casos de recidiva. Con frecuencia, las recidivas locales en el cuello son difíciles de identificar porque el tumor puede ser pequeño y multifocal, y pueden afectar el tejido cicatrizal de una cirugía anterior. La ultraecografía, la exploración con sestamibi y talio, y la exploración por tomografía con emisión de positrones pueden ayudar a identificar la enfermedad recidivante difícil de detectar.

Los pacientes con esta enfermedad se deben vigilar de por vida porque pueden correr un riesgo relativamente alto de recaídas; los pacientes en raras ocasiones mueren por el tumor mismo, por lo regular fallecen por las complicaciones metabólicas del HPT descontrolado. En la serie de 286 casos de la *National Cancer Database*¹³ se notifica que la tasa de supervivencia a 10 años es de aproximadamente 49%. En una serie más pequeña se notificó una tasa de supervivencia a 10 años de 77% que podría estar relacionada con mejoras en los cuidados médicos de apoyo y la prevención de la hipercalcemia mortal, en particular para los pacientes con enfermedad irreseccable, siendo la meta del tratamiento de todo paciente con hiperparatiroidismo. El uso de líquidos intravenosos, diuréticos e inhibidores de la resorción, como los bifosfonatos o la plicamicina, puede ayudar a controlar la hipercalcemia, así como los calcimiméticos¹⁶ que bloquean directamente la secreción de HPT. Con relación al pronóstico, en la serie de 286 casos¹³ antes mencionada, la tasa de supervivencia a 10 años se reporta en 49%, mientras que en otra serie se notifica una tasa de supervivencia a 10 años de 77%.

CONCLUSIONES

El cáncer de paratiroides representa una de las neoplasias menos frecuentes; en pacientes con niveles de paratohormona mayores de 1,000 pg/mL e hipercalcemia mayor de 14 mg/dL debe sospecharse dicha patología.

REFERENCIAS

1. De Quervain VF. Parastruma maligna aberrata. *Deut Zschr Chir.* 1909; 100: 334-352.
2. Armstrong HG. Primary carcinoma of the parathyroid with report of a case. *Bull Acad Med Tor.* 1938; 11: 105-110.
3. Busaidy NL, Jimenez C, Habra MA, Schultz PN, El-Naggar AK, Clayman GL et al. Parathyroid carcinoma: a 22-year experience. *Head Neck.* 2004; 26 (8): 716-726.
4. Ruda JM, Hollenbeak CS, Stack BC Jr. A systematic review of the diagnosis and treatment of primary hyperparathyroidism from 1995 to 2003. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2005; 132 (3): 359-364.
5. Ozolins A, Narbutis Z, Vanags A, Simtniece Z, Visnevskaja Z, Akca A et al. Evaluation of malignant parathyroid tumours in two European cohorts of patients with sporadic primary hyperparathyroidism. *Langenbecks Arch Surg.* 2016; 401 (7): 943-948.
6. Lee PK, Jarosek SL, Virnig BA, Evasovich M, Tuttle TM. Trends in the incidence and treatment of parathyroid cancer in the United States. *Cancer.* 2007; 109 (9): 1736-1741.
7. James BC, Aschebrook-Kilfoy B, Cipriani N, Kaplan EL, Angelos P, Grogan RH. The incidence and survival of rare cancers of the thyroid, parathyroid, adrenal, and pancreas. *Ann Surg Oncol.* 2016; 23 (2): 424-433.
8. Rubin MR, Silverberg SJ. Editorial: HRPT2 in parathyroid cancer: a piece of the puzzle. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005; 90 (9): 5505-5507.
9. Owen RP, Silver CE, Pellitteri PK, Shaha AR, Devaney KO, Werner JA et al. Parathyroid carcinoma: a review. *Head Neck.* 2011; 33 (3): 429-436.
10. Schantz A, Castleman B. Parathyroid carcinoma. A study of 70 cases. *Cancer.* 1973; 31 (3): 600-605.
11. Quinn CE, Healy J, Lebastchi AH, Brown TC, Stein JE, Prasad ML et al. Modern experience with aggressive parathyroid tumors in a high-volume New England referral center. *J Am Coll Surg.* 2015; 220 (6): 1054-1062.
12. Landry CS, Wang TS, Asare EA et al. Parathyroid. In: Amin MB, Edge SB, American Joint Committee on Cancer.; Springer Science + Business Media.; *AJCC Cancer Staging Manual.* 8th, Amin MB (Ed), Springer, New York 2017. p. 903.
13. Hundahl SA, Fleming ID, Fremgen AM, Menck HR. Two hundred eighty-six cases of parathyroid carcinoma treated in the U.S. Between 1985-1995: a National Cancer Data Base Report. The American College of Surgeons Commission on Cancer and the American Cancer Society. *Cancer.* 1999; 86 (3): 538-544.
14. Clayman GL, Gonzalez HE, El-Naggar A, Vassilopoulou SR. Parathyroid carcinoma: evaluation and interdisciplinary management. *Cancer.* 2004; 100 (5): 900-905.
15. Munson ND, Foote RL, Northcutt RC, Tiegs RD, Fitzpatrick LA, Grant CS et al. Parathyroid carcinoma: is there a role for adjuvant radiation therapy? *Cancer.* 2003; 98 (11): 2378-2384.
16. Khan A, Bilezikian J, Bone H, Gurevich A, Lakatos P, Misiorowski W et al. Cinacalcet normalizes serum calcium in a double-blind randomized, placebo-controlled study in patients with primary hyperparathyroidism with contraindications to surgery. *Eur J Endocrinol.* 2015; 172 (5): 527-535.