



## CASUÍSTICAS / Case Reports

# CARCINOMA DE PARATIROIDES. DESCRIPCIÓN DE UN CASO CLÍNICO

María Lorena Brance,<sup>1\*</sup> Adriana Boscaffior,<sup>2</sup> Marina Laura Rodríguez,<sup>2</sup> Julio Miljevic<sup>2</sup>

1. Centro de Reumatología. Rosario. 2. Servicio de Clínica Médica. Hospital Juan Bautista Alberdi.

### Resumen

El carcinoma de paratiroides es una enfermedad rara que representa menos del 1% de todos los hiperparatiroidismos. Su incidencia es extremadamente baja aun con el aumento de hiperparatiroidismos diagnosticado luego de que la determinación más frecuente de la calcemia. Se reporta el caso clínico de un paciente de 52 años con diagnóstico previo de hiperparatiroidismo primario (HPTP), que consultó por anorexia, astenia generalizada, constipación, náuseas, vómitos, poliuria, polidipsia, dolores osteoarticulares e irritabilidad de una semana de evolución. Los estudios mostraron niveles de calcemia mayores de 14 mg/dl y de PTH diez veces superiores a su valor máximo normal. Se decidió la intervención quirúrgica. El diagnóstico histopatológico e inmunohistoquímico fue compatible con cáncer paratiroideo. Luego de la cirugía presentó buena evolución clínica con controles periódicos de calcio y PTH sérica dentro de parámetros normales, sin evidencias de recidiva local o a distancia, luego de una evolución total de 5 años desde su primera internación.

**Palabras clave:** hiperparatiroidismo primario, hipercalcemia, carcinoma de paratiroides.

### Summary

#### **PARATHYROID CARCINOMA: DESCRIPTION OF A CLINICAL CASE**

*Parathyroid carcinoma is a rare entity that accounts for <1% of patients with primary hyperparathyroidism. The incidence of this pathology is extremely low even with increased hyperparathyroidism diagnosed after the determination of serum calcium became more frequent. A 52 year-old male with primary hyperparathyroidism diagnostic presented anorexia, generalized fatigue, constipation, nausea, vomiting, polyuria, polydipsia, musculoskeletal pain, irritability one week of evolution. Serum calcium levels were >14 mg/dl and PTH ten times above normal maximum. After surgery histopathological and immunohistochemical features were compatible with parathyroid cancer. After surgery showed good clinical progress with periodic monitoring of serum calcium and PTH within normal parameters. No evidence of local recurrence or distant was observed having a total evolution of 5 years from their first admission.*

**Key words:** primary hyperparathyroidism, hypercalcemia, parathyroid carcinoma

\*Correo electrónico: [Correo electrónico: lorenabrance@gmail.com](mailto:lorenabrance@gmail.com)

## Introducción

El carcinoma de paratiroides fue descrito por primera vez en 1904 por De Quervain. Es una causa poco común que representa aproximadamente un 1% de todos los casos de hiperparatiroidismo primario (HPTP).<sup>1</sup>

Si bien el hiperparatiroidismo primario se caracteriza por presencia de hipercalcemia, en los casos de carcinoma de paratiroides están descritas calcemias más graves (> 14 mg/dl).<sup>2</sup> La asociación de una marcada elevación de la calcemia y de PTH hace sospechar la presencia de carcinoma de paratiroides como causa del HPTP y obliga al diagnóstico diferencial, que es de resolución quirúrgica. La crisis hipercalcémica por hiperparatiroidismo primario (HPTP) presenta una incidencia baja: 1,6 a 6,7% de los HPTP.<sup>3</sup>

Reportamos el caso de un paciente que consulta por constipación, antecedentes de nefrolitiasis e insuficiencia renal crónica, con desarrollo de crisis hipercalcémica. Se realiza diagnóstico de HPTP. Luego de la paratiroidectomía, los estudios anatomopatológicos y de inmunohistoquímica fueron compatibles con carcinoma de paratiroides.

## Caso clínico

Se describe el caso de un paciente de sexo masculino de 52 años con antecedentes de hipertensión arterial, nefrolitiasis con cólicos renales recurrentes en su juventud e insuficiencia renal crónica. Consulta por dolor abdominal difuso, náuseas y vómitos de un mes de evolución. Además refiere constipación, polidipsia e hiporexia.

Al examen físico presentaba: tensión arterial 90/60 mm Hg, frecuencia cardíaca 105 lpm, frecuencia respiratoria 22 cpm, temperatura 36.3 °C, saturación 97% (FiO<sub>2</sub> 0,21), PVC: dos cm de agua. Se encontraba vigil, lúcido, orientado en espacio y persona, desorientado en tiempo. Presentaba mucosas

secas, sin foco motor ni sensitivo, hiperreflexia generalizada, disfonía, inyección conjuntival bilateral. No se hallaron adenopatías ni masas palpables cervicales. El abdomen se presentaba con ruidos hidroaéreos disminuidos, blando, doloroso de forma difusa a la palpación profunda sin signos clínicos de abdomen agudo quirúrgico. El laboratorio evidencia un cuadro de hiperparatiroidismo con hipercalcemia severa e insuficiencia renal (Tabla 1).

**Tabla 1.** Laboratorio metabólico mineral solicitado durante la primera y segunda internación y control a los 6 meses del posquirúrgico

	Primera internación	Segunda internación	6 meses posquirúrgico
<b>Hematocrito (%)</b>	37,3	36,5	38
<b>Hemoglobina (mg/dl)</b>	12,8	11,6	13,2
<b>Urea (mg/dl)</b>	<b>79</b>	<b>93</b>	<b>60</b>
<b>Creatinina (mg/dl)</b>	<b>2,4</b>	<b>2,6</b>	<b>2</b>
<b>Glucemia (mg/dl)</b>	98	95	90
<b>Calcemia (mg/dl)</b> [VR 8,5-10,5]	19,5	19	9,5
<b>Fosfatemia (mg/dl)</b> [VR 2,5-4,5]	3,2	3,5	2,9
<b>Albumina</b>	4,9	4	4
<b>Fosfata sa alcalina (UI/l)</b> [H 220]	<b>420</b>	<b>510</b>	<b>260</b>
<b>PTH (pg/ml)</b> [VR 14-72]	<b>798</b>	<b>820</b>	<b>36,5</b>

Se realiza ecografía de tiroides y paratiroides, gammagrafía con Sestamibi Tc-99m en dos oportunidades y tomografía computarizada (TC) de cuello y tórax donde no se observan alteraciones en las glándulas paratiroides. Se realiza tratamiento médico de hipercalcemia con restitución del volumen con solución salina, pamidronato (90 mg intravenoso [IV]) y dexametasona por vía intravenosa, con respuesta parcial, mejoría clínica pero con cifras sostenidas de calcemia entre 14 y 15 mg/dl.



El paciente es derivado a cirugía de cabeza y cuello pero, por presentar problemas de alta vulnerabilidad social y muy baja adherencia a los controles, no adhiere al seguimiento médico indicado y se niega a ser intervenido quirúrgicamente.

Un año después el paciente reingresa por cuadro similar de una semana de evolución caracterizado por anorexia, astenia generalizada, constipación, náuseas, vómitos, poliuria, polidipsia, dolores osteoarticulares e irritabilidad.

Al examen físico se encontraba hipotenso (85/55 mm Hg), taquicárdico (110 lpm), deshidratado, con alteración del sensorio al igual que en la primera internación, con desorientación en tiempo e hiperreflexia osteotendinosa.

El resto del examen físico no presentaba alteraciones. En esta oportunidad el laboratorio evidenció hipercalcemia severa (Tabla 1).

Se realiza tratamiento médico de hipercalcemia, se repiten nuevamente los estudios por imágenes (los cuales fueron nue-

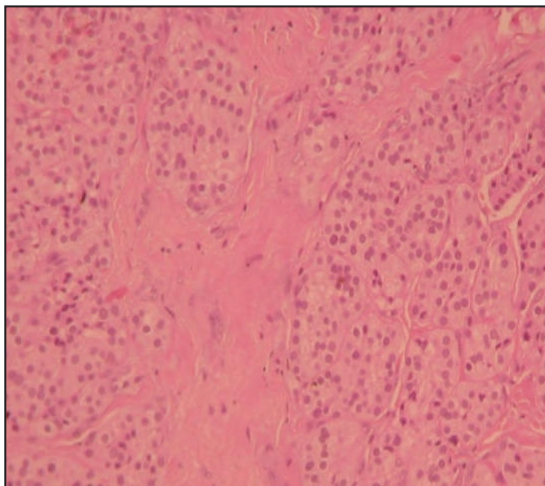
vamente negativos) y se deriva a hospital de mayor complejidad donde se decide la cirugía exploratoria. Se realiza hemitiroidectomía izquierda y paratiroidectomía en bloque, ante la sospecha de carcinoma paratiroideo.

La biopsia por congelación informó adenoma paratiroideo.

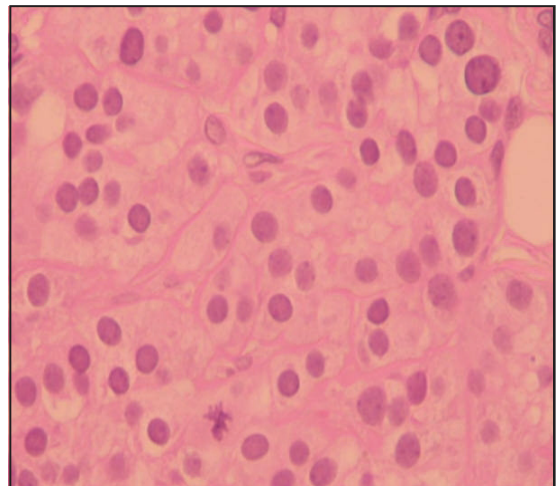
El estudio por anatomía patológica diferido informó neoplasia de glándula paratiroidea, sólido trabecular, que infiltraba la cápsula (Figura 1) con proliferación de células de citoplasmas amplios, ligeramente eosinófilos, cuyos núcleos muestran leve pleomorfismo, cromatina grumosa y escasas mitosis (Figura 2).

Presentaba además permeaciones vasculares linfáticas (confirmadas por técnicas de inmunohistoquímica CD34-CD31) (Figura 3 A y B). El índice de proliferación celular (Ki 67) era mayor 7% en un sector de la neoplasia, estimado por inmunohistoquímica.

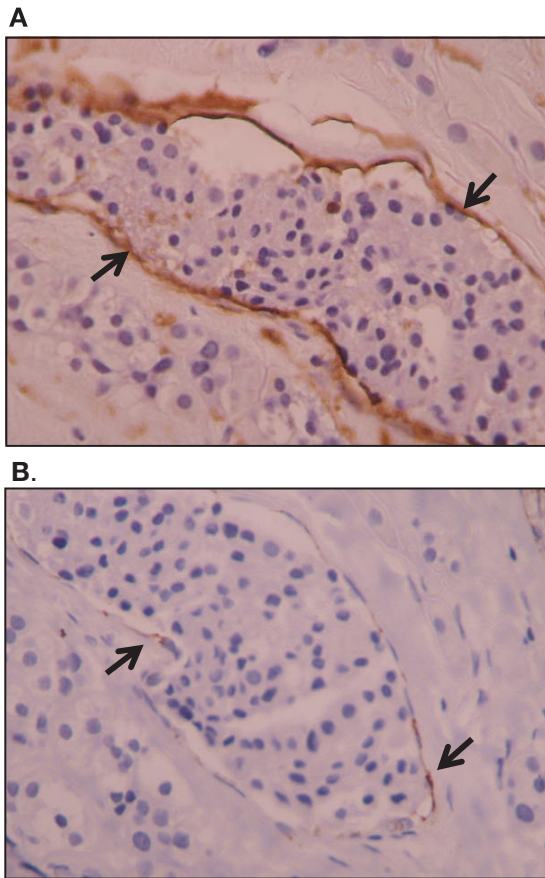
Todos estos datos histológicos e inmunohistoquímicos son compatibles con el diagnóstico de carcinoma de paratiroides.



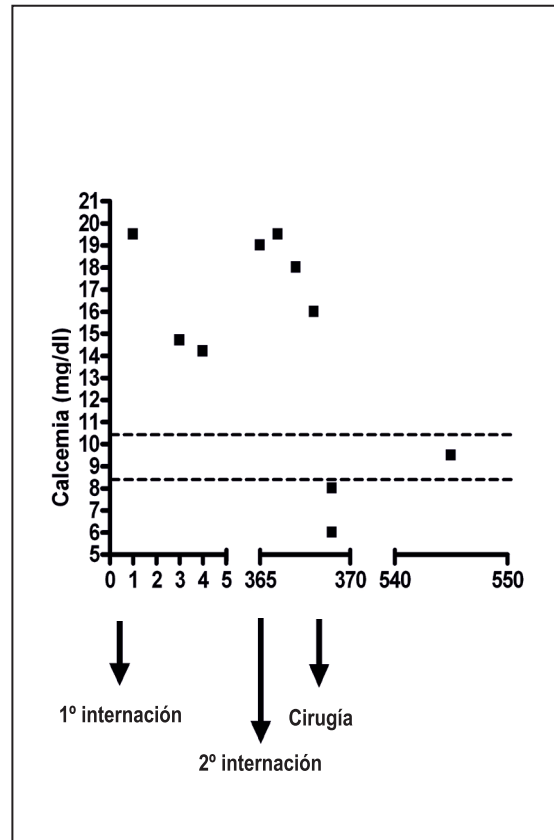
**Figura 1.** Microfotografía 4x, hematoxilina-eosina. Puede observarse neoplasia de glándula paratiroidea, sólido trabecular, con bandas fibroesclerosas a modo de septos, hipercelular con cápsula gruesa con focal discontinuidad de esta.



**Figura 2.** Proliferación de células de citoplasmas amplios, ligeramente eosinófilos, cuyos núcleos muestran leve pleomorfismo, cromatina grumosa y escasas mitosis.



**Figura 3.** Imágenes inmunohistoquímicas. **A y B.** La lesión presenta permeaciones vasculares linfáticas confirmadas por inmunohistoquímica CD34 y CD31 positivas, respectivamente.



**Figura 4.** Curva evolutiva de la calcemia preparatiroidectomía y posparatiroidectomía

Por persistencia de la hipercalcemia y dado el diagnóstico de carcinoma de paratiroides, en un segundo acto quirúrgico se realiza intervención exploradora y se extirpan restos glandulares y linfadenectomía regional. El paciente desarrolla cuadro de hipocalcemia por síndrome de hueso hambriento (Figura 4), requiriendo altas dosis de gluconato de calcio IV y, posteriormente carbonato de calcio vía oral, 10 g/día y calcitriol 1 µg/día.

A los 80 días presenta buena evolución clínica con controles periódicos de calcio y PTH sérica dentro de parámetros normales, sin evidencias de recidiva local o a distancia, desde hace 5 años.

## Discusión

La etiología del carcinoma paratiroideo resulta aún desconocida. En varios reportes hay ocurrencia de esta enfermedad con adenoma o hiperplasia paratiroidea. Estos reportes sugieren que tanto el adenoma como la hiperplasia podrían evolucionar a carcinoma.<sup>4,5</sup> Sin embargo, son controvertidos y escasos en la literatura. También se ha descrito en pacientes con antecedentes de irradiación en cuello, hiperparatiroidismo secundario a enfermedad celíaca y formas familiares de hiperparatiroidismo.<sup>6,7,8</sup>

También hay casos publicados de pacientes con enfermedad renal crónica en hemo





diálisis y carcinoma de paratiroides.<sup>9</sup>

Más allá de tales asociaciones, Shantz y Castleman no han encontrado evidencia acerca de la transformación maligna en estas entidades.<sup>10</sup>

Nuestro caso presentaba una historia de enfermedad renal crónica aunque no en hemodiálisis, de compromiso óseo evidenciado por valores elevados de fosfatasa alcalina y el fenómeno de hueso hambriento luego de la cirugía exitosa. No tenía antecedentes de irradiación de cuello y el cuadro clínico predominante del paciente se vinculaba a las manifestaciones clínicas de la hipercalcemia *per se*. Luego de realizada la cirugía, los hallazgos anatomopatológicos permitieron arribar al diagnóstico de carcinoma de paratiroides.

El carcinoma de paratiroides tiene igual incidencia en hombres que en mujeres, y se caracteriza por ser sintomático, menos del 5% de los pacientes son asintomáticos.

Por el contrario, el hiperparatiroidismo primario de causa benigna es más frecuente en la mujer (3,5:1), y más del 80% de los casos son asintomáticos. La edad de presentación es similar, con una media de 48 años para el carcinoma de paratiroides y de 55 años para el hiperparatiroidismo primario benigno. En el hiperparatiroidismo primario benigno generalmente la calcemia no supera 1 mg/dl por encima del límite superior de lo normal, las crisis hipercalcémicas son excepcionales, la PTH generalmente está duplicada y los valores de fosfatasa alcalina se encuentran en el límite superior de lo normal. En el carcinoma de paratiroides, la fosfatasa alcalina suele estar triplicada. Al examen físico se puede hallar una masa palpable hasta en un 50% de los casos y la afectación del nervio recurrente puede observarse en un 16%. El hiperparatiroidismo primario benigno no afecta el nervio recurrente y es poco frecuente hallar masa palpable en el cuello (5-10%).<sup>1</sup>

Las características clínicas del carcinoma de paratiroides son consecuencias primarias de los efectos de la hipersecreción de PTH

más que de la infiltración de algún órgano vital por parte del tumor. Pero, aunque la clínica y el laboratorio puedan sugerir su presencia por la hipercalcemia de alto rango asociada a PTH muy elevada, estos hallazgos son inespecíficos.<sup>11</sup> De todos modos, las calcemias superiores a 14 mg/dl asociadas a elevaciones de la PTH 3 a 10 veces mayores de su valor basal normal son muy sugerentes de carcinoma de paratiroides.<sup>12</sup> Las crisis hipercalcémicas están presentes en un 10-15% de los casos. Se describe afectación homolateral del nervio recurrente y masa palpable en cuello; estos hallazgos son consecuencia directa del crecimiento e invasión local del tumor.

En el caso clínico reportado se evidencia en el laboratorio un cuadro de hiperparatiroidismo con hipercalcemia severa, asociado a un cuadro clínico compatible con "crisis paratiroidea" evidenciado por deshidratación, insuficiencia renal y obnubilación progresiva. Las manifestaciones clínicas dominantes de la crisis hipercalcémica están dadas por el rápido incremento de la concentración sérica de calcio asociada a la incapacidad de alcanzar una depuración adecuada para este ion con el consiguiente riesgo de vida para el sujeto afectado, de no mediar un diagnóstico y tratamiento oportuno.

Los órganos blancos clásicos del HPTP son el hueso (osteítis fibrosa quística-osteoporosis) y el riñón (nefrolitiasis-nefrocalcinosis), afectados con mayor frecuencia y severidad cuando el HPTP es causado por el carcinoma de paratiroides.<sup>13</sup> El compromiso renal varía entre un 32 y un 80% en el carcinoma de paratiroides, y el compromiso óseo se presenta en un 34 a 91% de los casos, a diferencia del hiperparatiroidismo donde el compromiso óseo es menor del 5% y la afectación renal es menor del 20%.<sup>14</sup> La pancreatitis aguda y la enfermedad ulceropéptica se reportan con mayor frecuencia también en relación con el HPTP secundario a carcinoma de paratiroides.<sup>1</sup> Nuestro paciente presentaba compromiso renal (litiasis e insuficiencia renal

moderada) y óseo (elevación de fosfatasa alcalina e importante requerimiento de calcio en el posoperatorio indicador de afectación ósea grave). La magnitud de la hipercalcemia desencadenó la crisis paratiroidea referida. No se observaron manifestaciones clínicas vinculadas a expansión del tumor (masa palpable o alteraciones de la voz por compromiso del recurrente).

Los hallazgos anatomopatológicos de nuestro paciente reunían los cuatro criterios de Schantz y Castleman. Es de fundamental importancia el conocimiento de que la atipia celular puede aparecer en adenomas paratiroides funcionales y que los criterios histológicos clásicos de carcinoma paratiroideo son los siguientes: a) fibrosis capsular o trabecular, b) arquitectura celular en rosetas o trabecular, c) presencia de figuras mitóticas y d) presencia de invasión capsular o vascular; son poco sensibles y específicos con lo cual generan dificultad para arribar al diagnóstico. Sin embargo, la presencia de los cuatro criterios en la misma tumoración aumenta la probabilidad de malignidad.<sup>5</sup> Nuestro paciente presentaba: infiltración de la cápsula, permeaciones vasculares linfáticas confirmadas con técnicas inmunohistoquímicas (CD34-CD31), bandas fibroesclerosas y cápsula gruesa, pleomorfismo celular y Ki67 elevado.

La diferenciación histopatológica entre carcinoma de paratiroides y adenomas paratiroides, como ya se mencionó, es habitualmente muy difícil de realizar y el diagnóstico de cáncer a menudo se confirma solamente mediante un examen retrospectivo del curso clínico maligno (invasión local, metástasis o recurrencia).<sup>15</sup> En un trabajo publicado recientemente, Truran y col.<sup>16</sup> evaluaron la utilidad, para el diagnóstico de carcinoma de paratiroides, de los marcadores inmunohistoquímicos. Este grupo analizó todos los casos de cáncer de paratiroides (n=24) y denominaron *cáncer definitivo*, a aquellos casos con evidencia histológica y presencia de metástasis, y *cáncer histológico*, a los otros con cambios histo-

patológicos compatibles con carcinoma de paratiroides sin evidencia de metástasis. Las muestras controles (n=14) correspondían a adenomas paratiroides. Realizaron inmunohistoquímica para parafibromina, galectina-3, PGP9.5, Ki67 y ciclina D1. En cuanto al panel de inmunohistoquímica realizado, fue positivo en diferente medida en los pacientes con diagnóstico de carcinoma de paratiroides y en ningún caso de los pacientes con adenoma paratiroideo; se desprende que la realización de un panel de inmunohistoquímica es mejor que la utilización de un único marcador y a su vez complementa los hallazgos histopatológicos.

Las mutaciones del gen HRPT2 están asociadas a tumores, entre ellos el cáncer de paratiroides.<sup>17</sup> Su producto, la parafibromina, ha sido vinculado a los hiperparatiroidismos autosómicos dominantes-síndromes de cáncer familiar tumor de mandíbula, cáncer de paratiroides esporádico, y en una minoría de hiperparatiroidismos aislados.<sup>18</sup>

La parafibromina es una proteína codificada por el oncogén supresor HRPT2 que regula la expresión de ciclina D1 y detiene el ciclo celular en la fase G1. Hay reportes que indican que su expresión está disminuida o ausente en los carcinomas de paratiroides. En este punto, Kim y col.<sup>19</sup> estudiaron 26 casos de tumores de paratiroides y demostraron que el 95% de los pacientes con adenoma de paratiroides presentaban expresión de parafibromina, mientras que en los pacientes con carcinoma de paratiroides el 75% no mostró expresión de la proteína. Este estudio demuestra una especificidad del 94,4% en el diagnóstico de carcinoma de paratiroides, hecho que podría ser útil en el diagnóstico diferencial.

En el caso analizado, nuestro paciente reunía los 4 criterios de Schantz y Castleman y presentaba, del panel inmunohistoquímico sugerido, estudio positivo del marcador de proliferación celular Ki67. Todo lo mencionado asociado al cuadro clínico sugirió el diagnóstico de carcinoma de paratiroides.



Dada la baja incidencia de carcinoma de paratiroides, no se ha formulado un sistema de estadificación. Además, no parece que el tamaño del tumor ni la condición de los ganglios linfáticos sean marcadores pronóstico de importancia de esta neoplasia maligna.<sup>20</sup> La cirugía indicada es la resección radical del tumor junto con la otra paratiroides del mismo lado y hemitiroidectomía, como ocurrió en nuestro caso.

En los tumores de localización más baja se recomienda realizar extirpación del timo.<sup>21</sup> El vaciamiento cervical está indicado solamente ante la presencia de metástasis. En las paratiroidectomías, la experiencia del cirujano resulta fundamental. La resección quirúrgica en bloque ha sido asociada a un pronóstico más favorable.<sup>22</sup> Nuevas operaciones deben ser realizadas en las recidivas después de exámenes de localización.

### Conclusiones finales

La presentación clínica y bioquímica permitió sospechar el diagnóstico de cáncer de paratiroides. Los hallazgos de la anatomía patológica, la inmunohistoquímica y la evolución clínica del paciente orientaron al diagnóstico de carcinoma de paratiroides.

La cirugía agresiva practicada en dos oportunidades favoreció la ausencia de otra manifestación clínica y la presencia de niveles de calcemias y PTH normales, lo que nos indica buena evolución luego de 5 años de seguimiento.

**Conflicto de intereses.** Los autores declaran no tener conflictos de intereses.

(Recibido: enero 2015.

Aceptado: marzo 2015)

### Referencias

1. Shane E. Clinical review 122: Parathyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86:485-93.
2. Silverberg SJ. Primary hyperparathyroidism. In: Primer on the Metabolic Bone Diseases and Disorders of Mineral Metabolism. 8th ed. New York: John Wiley, 2013. Chapter 69, p. 544-52.
3. Starker LF, Björklund P, Theoharis C, Long WD 3rd, Carling T, Udelsman R. Clinical and histopathological characteristics of hyperparathyroidism-induced hypercalcemic crisis. *World J Surg* 2011; 35:331-5.
4. Haghighi P, Astarita RW, Wepsic HT, Wolf PL. Concurrent primary parathyroid hyperplasia and parathyroid carcinoma. *Arch Pathol Lab Med* 1983; 107:349-50.
5. Oh MY, Oh SB, Seoung HG, et al. Concurrent parathyroid carcinoma and hyperplasia in hyperparathyroidism. *Korean J Intern Med* 2012; 27:356-9.
6. Christmas TJ, Chapple CR, Noble JG, Milroy EJ, Cowie AG. Hyperparathyroidism after neck irradiation. *Br J Surg* 1988; 75:873-4.
7. Yoshimoto K, Endo H, Tsuyuguchi M, et al. Familial isolated primary hyperparathyroidism with parathyroid carcinomas: clinical and molecular features. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1998; 48:67-72.
8. Mashburn MA, Chonkich GD, Chase DR, Petti Jr GH. Parathyroid carcinoma: two new cases—diagnosis, therapy, and treatment. *Laryngoscope* 1987; 97:215-8.
9. Miki H, Sumitomo M, Inoue H, Kita S, Monden

- Y. Parathyroid carcinoma in patients with chronic renal failure on maintenance hemodialysis. *Surgery* 1996; 120:897-901.
10. Schantz A, Castleman B. Parathyroid carcinoma: a study of 70 cases. *Cancer* 1973; 31:600-5.
  11. Schulte KM, Talat N. Diagnosis and management of parathyroid cancer. *Nat Rev Endocrinol* 2012; 8:612-22.
  12. Chen Q, Kaji H, Nomura R, et al. Trial to predict malignancy of affected parathyroid glands in primary hyperparathyroidism. *Endocr J* 2003; 50:527-34.
  13. Wynne AG, van Heerden J, Carney JA, Fitzpatrick LA. Parathyroid carcinoma: clinical and pathologic features in 43 patients. *Medicine (Baltimore)* 1992; 71:197-205.
  14. Silverberg SJ, Shane E, Jacobs TP, et al. Nephrolithiasis and bone involvement in primary hyperparathyroidism. *Am J Med* 1990; 89:327-34.
  15. Sandelin K, Auer G, Bondeson L, Grimelius L, Farnebo LO. Prognostic factors in parathyroid cancer: a review of 95 cases. *World J Surg* 1992;16:724-31.
  16. 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; 38:2845-54.
  17. Arnold A, Marx SJ. Familial primary hyperparathyroidism (including MEN,FHH, and HPT-JT). In: Primer on the Metabolic Bone Diseases and Disorders of Mineral Metabolism. 8th ed. New York: John Wiley, 2013. Chapter 69, p. 554-61.
  18. Woodard GE, Lin L, Zhang JH, Agarwal SK, Marx SJ, Simonds WF. Parafibromin, product of the hyperparathyroidism-jaw tumor syndrome gene HRPT2, regulates cyclin D1/PRAD1 expression. *Oncogene* 2005; 24:1272-6.
  19. Kim HK, Oh YL, Kim SH, et al. Parafibromin immunohistochemical staining to differentiate parathyroid carcinoma from parathyroid adenoma. *Head Neck* 2012; 34:201-6.
  20. Schulte KM, Gill AJ, Barczynski M, et al. Classification of parathyroid cancer. *Ann Surg Oncol* 2012; 19:2620-8.
  21. Tavares M. Carcinoma Paratiroideo. En: Sánchez A, Novelli JL (eds.). Paratiroides. UNR Editora, 2000. p.147-50.
  22. Koea JB, Shaw JH. Parathyroid cancer: biology and management. *Surg Oncol* 1999; 8:155-65.