

Cáncer de Paratiroides e Hipercalcemia de difícil manejo. Un desafío diagnóstico

María José Valenzuela P.^{1,*}, Camila Encalada R.², Tania Gerasch A.², Rosemarie Brenet W.³, Silvia Acuña B.³, Francisca Fernández A.⁴

Parathyroid cancer and hypercalcemia difficult to manage. A diagnostic challenge

Resumen. *Introducción:* El carcinoma de paratiroides es una enfermedad de difícil diagnóstico, siendo perentorio una detección precoz y un tratamiento oportuno para prevenir las complicaciones. *Caso clínico:* Se presenta paciente de 42 años que debuta con hipercalcemia de 16.1 mg/dl, PTH 1573 pg/mL y lesión sugerente de adenoma de paratiroides. Biopsia quirúrgica identifica carcinoma paratiroideo sin invasión, realizándose posteriormente lobectomía derecha con foco de 0,1 mm de carcinoma paratiroideo, con bordes libres. En comité oncológico se decide seguimiento estricto; sin embargo, a los seis meses requiere hospitalización nuevamente por hipercalcemia, a la ecografía cervical presenta dos nódulos hipocogénicos menores a 1 cm en lecho quirúrgico. Tomografía computada sin evidencia de lesiones. Con estos antecedentes, se decide exploración cervical, encontrándose tumor de 2 cm, multilobulado, paraesofágico. Biopsia evidencia carcinoma paratiroideo con invasión en tejido graso y músculo estriado. Se descarta radioterapia paliativa y quimioterapia debido a escasa evidencia, quedando en cuidados paliativos. *Discusión:* El cáncer de paratiroides es una enfermedad de difícil diagnóstico. En muchos casos se ha descrito la crisis hipercalcémica como presentación inicial. La resección en bloque de la lesión de paratiroides con hemitiroidectomía ipsilateral es el tratamiento estándar. Es un tumor radio resistente y la quimioterapia adyuvante no ha demostrado aumento en la sobrevida. En pacientes con enfermedad inoperable, el pronóstico es pobre, siendo fundamental el control de calcemia y PTH, las cuales son la causa principal de morbimortalidad. *Conclusiones:* El carcinoma paratiroideo es una enfermedad rara, cuyo diagnóstico y tratamiento representan un verdadero desafío clínico, siendo crucial el alto índice de sospecha. Su curso es crónico y de mal pronóstico, por lo que para pacientes de alto riesgo debe considerarse una cirugía radical desde el inicio.

Palabras claves: Adenoma paratiroides, Cáncer paratiroides, Hipercalcemia.

Abstract. *Introduction:* Parathyroid carcinoma is a difficult diagnosis, with early detection and timely treatment to prevent complications being imperative. *CLINICAL CASE:* A 42-year-old patient presenting with hypercalcemia of 16.1 mg / dl, PTH 1573 pg / mL and suggestive lesion of parathyroid adenoma is presented. Surgical biopsy identifies parathyroid carcinoma without invasion, subsequently performing right lobectomy with 0.1 mm focus of parathyroid carcinoma, with free borders. Oncological committee, strict follow-up is decided; However, at six months he requires hospitalization again for hypercalcemia, at cervical ultrasound he presents two hypoechogenic nodules smaller than 1 cm in the surgical bed. CT scan without evidence of injuries. With this background, cervical exploration is decided, finding a 2 cm, multilobed, paraesophageal tumor. Biopsy shows parathyroid carcinoma with invasion of fatty tissue and striated muscle. Palliative radiotherapy and chemotherapy are ruled out due to limited evidence, remaining in palliative care. *DISCUSSION:* Parathyroid cancer is a difficult diagnosis disease. In many cases the hypercalcemic crisis has been described as an initial presentation. Block resection of the parathyroid lesion with ipsilateral hemitiroidectomy is the standard treatment. It is a radioresistant tumor and adjuvant chemotherapy has not shown an increase in survival. In patients with inoperable disease, the prognosis is poor, with the control of calcemia and PTH being essential, which are the main cause of morbidity and mortality. *Conclusions:* Parathyroid

1. Médico Internista, Departamento de Endocrinología, Hospital Carlos Van Buren. Valparaíso, Chile.

2. Becado de Medicina Interna, Universidad de Valparaíso. Valparaíso, Chile.

3. Médico Endocrinólogo, Departamento de Endocrinología, Hospital Carlos Van Buren. Valparaíso, Chile.

4. Médico Otorrinolaringólogo, Hospital Carlos Van Buren. Valparaíso, Chile.

*Correspondencia:
María José Valenzuela Pérez /
mjvalen@gmail.com

Departamento de Endocrinología,
Hospital Carlos Van Buren,
San Ignacio 725, Valparaíso,
Región de Valparaíso.
Teléfonos: +56963107862

Recibido: 06-06-2019.
Aceptado: 19-08-2019.

ARTICULO ORIGINAL

carcinoma is a rare disease, the diagnosis and treatment of which represent a real clinical challenge, the high index of suspicion being crucial. Its course is chronic and has a poor prognosis, so for high-risk patients, radical surgery should be considered from the beginning.
Keywords: Hypercalcemia, Parathyroid adenoma, Parathyroid cancer.

Introducción

El cáncer de paratiroides constituye una de las neoplasias malignas más raras, con una prevalencia de 0.005%¹. Reportes de su incidencia varían según el país y representa el 1% de los diagnósticos de hiperparatiroidismo primario^{2,3}. Se presenta típicamente en la 4ta-5ta década de vida (45-59 años), con una incidencia similar en hombres y mujeres. En la mayoría de los casos comprende una lesión única^{4,5}, siendo hormonalmente funcional (90%) y por lo tanto su presentación clínica se caracteriza por hipercalcemia sintomática secundaria a elevación de PTH, afectando riñón y esqueleto principalmente. La presencia de niveles severamente elevados de calcio (> 14 mmg/dl), de PTH (3-10 veces su valor normal) y una masa cervical palpable constituyen elementos clínicos de alta sospecha para neoplasia^{6,7}.

Un diagnóstico temprano permite realizar una cirugía inicial agresiva y así disminuir el riesgo de recurrencia. Cuando el diagnóstico se retrasa, los pacientes pueden presentar enfermedad metastásica inoperable⁸. Dada la falta de herramientas preoperatorias específicas, la mayoría de los carcinomas de paratiroides se detectan incidentalmente o en el postoperatorio. A continuación, se presenta el caso clínico de una paciente de 42 años que debuta con crisis hipercalcémica, la biopsia quirúrgica diferida evidencia carcinoma de paratiroides y que pese a cirugía precoz y bordes quirúrgicos libres evoluciona con enfermedad diseminada y difícil manejo de hipercalcemia.

Caso clínico

Paciente de 42 años con antecedentes de trastorno depresivo de larga data, consulta en la Unidad de Emergencia del Hospital Carlos Van Buren por cuadro de dos meses de compromiso del estado general, vómitos, hiporexia, parestesias en extremidades y baja de peso de 4 kg en el último mes. Exámenes evidencian hipercalcemia de 16.1 mg/dl y PTH en 1.573 pg/mL, hospitalizándose para estudio y manejo. En la ecografía, se pesquiza lesión nodular hipoecogénica de 29x13mm en tercio superior del lóbulo tiroideo derecho, sospechoso de adenoma de paratiroides, sin adenopatías. Por difícil manejo de hipercalcemia se ingresa a unidad de cuidados intermedios manejándose con hidratación, bifosfonatos y corticoides. Se realiza cintigrama que evidencia imagen focal persistente de captación de MIBI en proyección de la mitad superior del lóbulo tiroideo derecho, compatible con adenoma de paratiroides. Por difícil manejo de hipercalcemia, se decide resección de la lesión. Control postquirúrgico del primer día, destaca PTH de 11 pg/mL y calcemia de 10,8 mg/dl. Biopsia informa: carcinoma paratiroides (nódulo 2,1x1,3x1cm) sin invasión vascular ni compromiso perineural, con bordes de sección a menos de 1 mm. Evoluciona con síntomas de

hipocalcemia y laboratorio compatible con hipoparatiroidismo postquirúrgico. Tras presentarse en comité oncológico, se decide planificar lobectomía derecha. A los dos meses de la primera cirugía se hospitaliza para lobectomía derecha, cuya biopsia evidencia lóbulo tiroideo derecho rodeado de tejido fibroso y tejido muscular esquelético, con un foco de 0,1 mm de carcinoma paratiroides, con bordes de sección libres. En comité oncológico se decide seguimiento estricto y reevaluación en un mes. Paciente abandona sus controles por encontrarse asintomática.

A los seis meses de la última cirugía, consulta nuevamente en Unidad de Emergencia por presentar una semana de compromiso del estado general, cefalea, palpitaciones y vómitos, con calcemia de 15,4 mg/dl y PTH de 723 pg/mL. Por sospecha de recidiva de enfermedad de base se realiza ecografía cervical que evidencia en lecho quirúrgico dos nódulos hipoecogénicos de 7,5 mm y 4,3 mm. Se complementa estudio con cintigrama de paratiroides que evidencia dos pequeños focos de captación moderada persistentes de MIBI, situados en zona cervical derecha anterior baja, a ambos lados de la línea media, que podrían corresponder a tejido paratiroides hipertrófico. Tomografía computada de cuello, tórax y abdomen y pelvis, no evidencia lesiones. Pese a tratamiento médico evoluciona con hipercalcemia sintomática, hipofosfemia y difícil acceso venoso periférico, por lo que se ingresa a Unidad de Cuidados Intermedios. Se realiza exploración cervical, encontrándose tumor de 2 cm, multilobulado, paraesofágico, que infiltra estructuras vecinas. Se realiza resección tumoral y disección de grupo VI. Biopsia evidencia carcinoma paratiroides con invasión en tejido graso y músculo. En comité oncológico se descarta radioterapia y quimioterapia debido a escasa evidencia, y por difícil manejo de hipercalcemia, se indica cinacalcet en dosis crecientes y derivación a policlínico de cuidados paliativos.

Discusión

En el cuadro clínico del cáncer de paratiroides predominan las manifestaciones renales (32-70%) con injuria renal, nefrolitiasis y nefrocalcinosis; y manifestaciones esqueléticas (34-73%). También se ha descrito la crisis hipercalcémica o paratirototoxicosis como presentación inicial^{9,10}. Al examen físico, 40-70% de los casos presentan masa cervical palpable, 15-30% adenopatías y un tercio metástasis a distancia en pulmón, hígado y/o hueso. En los carcinomas de paratiroides no funcionales la presentación típica comprende síntomas por efecto de masa, siendo el principal la disfonía¹¹.

Con respecto al tratamiento, en los últimos años la resección en bloque de la lesión con hemitiroidectomía ipsilateral ha emergido como el tratamiento estándar, presentando una

alta tasa de recidiva a los 2-3 años en la mayoría de las series (>50%)^{12,13,14}. El cáncer de paratiroides es un tumor radioresistente, existiendo reportes anecdóticos de radioterapia post quirúrgica con 40-70 Gy, con un beneficio modesto^{15,16}. Con respecto a la quimioterapia adyuvante existen reportes de casos con dacarbacina, bleomicina, carboplatino, doxorubicina, 5-fluoracilo y paclitaxel en enfermedad metastásica, sin lograr demostrar aumento de la sobrevida^{12,17}. Es así, que en pacientes con enfermedad inoperable, el pronóstico es pobre y las modalidades de tratamiento son en gran parte inefectivas. El manejo más pertinente es evaluar síntomas y control de calcemia y PTH, las cuales son la causa principal de morbimortalidad. Los bifosfonatos ofrecen alivio a corto plazo y recientemente el denosumab, se ha utilizado con resultados prometedores. Los agentes calcimiméticos (cinacalcet) y los moduladores alostéricos del receptor de calcio también han mostrado reducir los niveles de calcio a corto plazo en pacientes con enfermedad inoperable. Los tratamientos rápidos con infusión salina agresiva son de elección para el tratamiento de soporte vital de los efectos de la hipercalcemia severa. Otras intervenciones, incluyendo mithramicina, plicamicina, calcitonina, glucocorticoides y ablación por radiofrecuencia ofrecen beneficios variables. Más recientemente, la inmunoterapia ha emergido como un tratamiento promisorio, mejorando los niveles de PTH y calcio en pacientes con enfermedad metastásica^{13,14,17}.

El cáncer de paratiroides tiene un curso indolente, lentamente progresivo y su recurrencia es muy común, hasta en un 50% de los casos. La mayoría de los pacientes fallece por las complicaciones secundarias a hipercalcemia severa¹². Dada la baja incidencia del carcinoma paratiroideo, actualmente no existen guías clínicas ni estudios clínicos randomizados que avalen el uso de terapias adyuvantes.

Conclusiones

El carcinoma paratiroideo constituye una enfermedad rara, y su diagnóstico y tratamiento son un verdadero desafío clínico, siendo crucial tener un alto índice de sospecha para poder diferenciarlo de casos benignos de hiperparatiroidismo primario. En los pacientes de alto riesgo, que incluye hipercalcemia y PTH con severa elevación y masa palpable mayor a 3 cm, debe considerarse una cirugía radical desde el inicio. Pese

al desarrollo reciente en técnicas bioquímicas, radiológicas y moleculares, el carcinoma de paratiroides sigue siendo una enfermedad difícil de reconocer clínicamente, de curso crónico y mal pronóstico.

Referencias

1. Wei C, Harari A. Parathyroid Carcinoma: Update and guidelines for management. *Curr Treat Options Oncol*. 2012 Mar; 13(1): 11-23.
2. Harari A, Waring A, Fernandez-Ranvier G et al. Parathyroid carcinoma: a 43-year outcome and survival analysis. *J. Clin. Endocrinol. Metab*. 2011; 96(12), 3679-3686.
3. Lee PK, Jarosek SL, Virnig BA, et al. Trends in the incidence and treatment of parathyroid cancer in the United States. *Cancer*. 2007; 109(9): 1736-1741.
4. Long K, Sippel R. Current and future treatments for parathyroid carcinoma. *Int. J. Endo. Oncol*. 2018; 5(1).
5. Chiofalo MG, Scognamiglio F, Losito S, et al. Huge parathyroid carcinoma: clinical considerations and literature review. *World Journal of surgical oncology* 2005; 3: 39.
6. Yamamoto T, Matsumura A. *Clinical Review 122: Parathyroid Carcinoma*. *J Clin Endocrinol Metab*. 2001 Oct; 86(10): 5091.
7. Cetani F, Pardi E, Marcocci C. Update on parathyroid carcinoma. *J. Endocrinol. Invest*. 2016; 39: 595-606.
8. Alperstein A, Bhayani R. Case report: Parathyroid carcinoma, a rare cause of primary hyperparathyroidism. *BMJ Case Rep* 2014; volumen: páginas.
9. Wilkins BJ, Lewis Jr JS. Non-functional parathyroid carcinoma: a review of the literature and report of a case requiring extensive surgery. *Head Neck Pathol*. 2009; 3(2):140-149.
10. Givi B, Shah JP. Parathyroid carcinoma. *Clin Oncol (R Coll Radiol)*. 2010; 22(6): 498-507.
11. Fallah M, Kharazmi E, Sundquist J, et al. Nonendocrine cancers associated with benign and malignant parathyroid tumors. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011; 96(7):110814.
12. Busaidy NL, Jimenez C, Habra MA, et al. Parathyroid carcinoma: a 22-year experience. *Head Neck* 2004; 33: 429.
13. Sadler C, Gow KW, Beierle EA et al. Parathyroid carcinoma in more than 1,000 patients: a population-level analysis. *Surgery* 2014; 156(6): 1622-1630.
14. Digonnet A., et al. Parathyroid Carcinoma: A review with three illustrative cases. *J of Cancer* 2011; 2: 532-537.
15. Schulte KM., Gill A.J., Barczynski M. et al. Classification of Parathyroid Cancer. *Ann Surg Oncol* 2012; 19: 2620.
16. Dionisi S, Minisola S, Pepe J, De Geronimo S, Paglia F, Memeo L, et al. Concurrent parathyroid adenomas and carcinoma in the setting of multiple endocrine neoplasia type 1: presentation as hypercalcemic crisis. *Mayo Clin Proc* 2002; 77: 866-869.
17. 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: 2378-2384.
18. Mohebati A, Shaha A, Shah J. Parathyroid carcinoma: challenges in diagnosis and treatment. *Hematol/Oncol Clin North Am* 2012; 26: 1221e38.