

Crisis hipercalcémica por cáncer paratiroideo: reporte de un caso

JUAN SALVADOR RAMÍREZ-TEJEDA, ERNESTO SOSA-EROZA Y ALDO FERREIRA-HERMOSILLO*

Servicio de Endocrinología, Hospital de Especialidades, Centro Médico Nacional Siglo XXI, IMSS, Ciudad de México, México

RESUMEN

Presentamos el caso de una mujer de 53 años con antecedente de litiasis renal, pérdida de peso y cuadro de deshidratación por hipercalcemia maligna. Se detectó hiperparatiroidismo primario (HPTP) y gammagrama con aumento de captación en paratiroides superior izquierda. Se realizó tiroidectomía, con hallazgo de tumor intratiroideo de 3.6 cm con inmunohistoquímica positiva para paratohormona (PTH). Después de la cirugía, la paciente presentó síndrome de hueso hambriento, por lo que requirió aporte oral de calcio. El cáncer paratiroideo es un tumor raro, de etiología desconocida y que debe sospecharse en pacientes con HPTP con cifras anormalmente elevadas de calcio y PTH.

Palabras clave: Cáncer paratiroideo. Hipercalcemia. Litiasis renal.

ABSTRACT

We report the case of a 53-year-old woman with a history of kidney stones, weight loss, and dehydration due to severe hypercalcemia. Biochemical test demonstrated primary hyperparathyroidism and gammagram showed an increased uptake in the left upper parathyroid gland. The patient underwent thyroidectomy, finding an intrathyroidal tumor of 3.6 cm with positive immunohistochemistry for parathyroid hormone. After surgery the patient had hungry bone syndrome requiring oral intake of calcium. Parathyroid carcinoma is a rare tumor of unknown etiology and should be suspected in patients with primary hyperparathyroidism with abnormally high levels of calcium and parathyroid hormone. (REV MEX ENDOCRINOL METAB NUTR. 2016;3:182-8)

Corresponding author: Aldo Ferreira-Hermosillo, aldo.nagisa@gmail.com

Key words: Parathyroid carcinoma. Hypercalcemia. Kidney stone.

Dirección para correspondencia:

*Aldo Ferreira-Hermosillo

Servicio de Endocrinología

Hospital de Especialidades

Centro Médico Nacional Siglo XXI, IMSS

Cuauhtémoc, 330

Col. Doctores, Del. Cuauhtémoc

C.P. 06720, Ciudad de México, México

E-mail: aldo.nagisa@gmail.com

Fecha de recepción: 20-06-2016

Fecha de aceptación: 22-07-2016

INTRODUCCIÓN

El HPTP se caracteriza por elevación en las concentraciones de calcio ionizado, asociadas a elevación de la PTH sérica. Su prevalencia es del 0.2 al 0.5% y su incidencia anual es de ocho casos por cada 100,000 habitantes, de los cuales tres cuartas partes son mujeres con una edad promedio de 55 años. El 80-85% de los casos son secundarios a un adenoma paratiroideo esporádico benigno y menos del 1-5% son por carcinoma paratiroideo (CP)¹.

El CP fue descrito por primera vez por el cirujano F. de Quervain en 1904, y desde entonces se han reportado menos de 1,000 casos en la literatura mundial². Generalmente se presenta de manera espontánea, con curso indolente, crecimiento e invasión local, a edades más tempranas y con mal pronóstico cuando hay metástasis a distancia³. El diagnóstico preoperatorio puede ser difícil; sin embargo, la hipercalcemia severa y las altas concentraciones de PTH orientan su diagnóstico. El tratamiento se basa en la resección en bloque del tumor⁴, pero debido a su baja incidencia, se sabe poco con respecto a su pronóstico.

El objetivo de este reporte de caso es discutir y evidenciar las características clínicas, bioquímicas y de gabinete de dicho carcinoma para un adecuado diagnóstico y tratamiento oportuno.

REPORTE DE UN CASO

Mujer de 53 años con antecedente de enfermedad renal crónica estadio IV por uropatía obstructiva secundaria a litiasis renal recurrente desde hace cinco años. Ha requerido múltiples procedimientos de urodinamia por eventos obstructivos.

La paciente refiere que durante los dos años previos a su ingreso ha perdido involuntariamente 20 kg de peso, y ha presentado persistentemente astenia, adinamia, artralgias, mialgias, mareos, náuseas, poliuria, polidipsia, así como parestesias y debilidad en miembros superiores e inferiores. Un año después

notó aumento de volumen en cara anterior del cuello, del lado izquierdo, sin síntomas compresivos asociados. Acude al Servicio de Urgencias por presentar mal estado general. Su valoración inicial reveló signos de deshidratación importante, índice de masa corporal de 18.1 kg/m², estaba bien orientada pero ligeramente ansiosa. En el cuello se identificó una tumoración en la cara anterior, en el lado izquierdo, de 4 cm, pétreo, fija a planos profundos, no dolorosa y sin ganglios palpables. Los estudios de laboratorio confirmaron la presencia de hipercalcemia secundaria a HPTP (Tabla 1), y en el ultrasonido de cuello se observó la presencia de bocio multinodular, con un nódulo hipoecogénico predominante de 11 × 6 × 5 mm en el polo superior del lóbulo tiroideo izquierdo y en su cara posterior una tumoración de 44 × 28 × 33 mm, así como ganglios hipoecogénicos con pérdida de hilio graso a nivel III izquierdo de 8 mm y a nivel IIa izquierdo de 7 × 5 mm. Posteriormente se realizó un gammagrama con tecnecio-99m (Tc99m) metoxi isobutil isonitrilo (MIBI) con aumento de captación del radiotrazador a nivel de paratiroides superior izquierda. Una serie ósea radiográfica mostró resorción trabecular en cráneo, resorción subcondral acromioclavicular bilateral, articulaciones sacroilíacas y subperióstica en manos (Fig. 1). Por el antecedente de litiasis renal se realizó una tomografía computarizada, en la que se identificó una imagen expansiva, hipodensa, de bordes escleróticos de 54 × 23 mm en la duodécima costilla derecha, además de ectasia pieloureteral y litiasis múltiple en ambos riñones (Fig. 2).

Se realizó tiroidectomía total con disección selectiva de cuello y paratiroidectomía superior e inferior izquierda, con hallazgos de tumor paratiroideo de 3 × 2 cm pétreo, sin lograr identificar dependencia de lóbulo tiroideo, involucramiento de músculo pretiroideo izquierdo y constrictor, así como del laríngeo superior izquierdo. El reporte fue de enfermedad con CP intratiroidea de 3.6 cm de eje mayor localizado en lóbulo tiroideo izquierdo, que se extiende a tejido adiposo y músculo estriado extratiroideo, con lesión en borde quirúrgico con cuatro ganglios de nivel III y IV izquierdos sin evidencia de neoplasia; inmunohistoquímica con cromogranina A positivo débil (+), sinaptofisina positivo (++), calcitonina negativo y PTH positiva (+++) en células

Tabla 1. Evolución bioquímica y hormonal del paciente antes y después de la paratiroidectomía

Parámetro	En el momento del ingreso	Prequirúrgico	Posquirúrgico	Referencia
Calcio (mg/dl)	16.2	13.1	6 h: 11.3 24 h: 7.6 6.º día: 7.4 9.º día: 9.4	8.4-10.2
Fósforo (mg/dl)	3.1	3.6	6 h: 2.5 6.º día: 1.3 9.º día: 1.4	2.7-4.5
Magnesio (mg/dl)	2.0	1.8	6 h: 1.8 6.º día: 2.1 9.º día: 2.6	1.6-2.6
PTH (pg/ml)	1,715	3,442	1 h: 215.20 24 h: 12.05	10-65
Creatinina (mg/dl)	1.5	1.27	2.07	
Albúmina (g/dl)	4.6	3.7	3.0	3.4-4.8
Calcitonina (pg/ml)	3.92			0-5.1
Fosfatasa alcalina (U/l)	1,131			40-129
Vitamina D (ng/ml)	12.5			> 30
Calcio en orina de 24 h (mg)	209 (4.9 mg/kg/24 h)			≤ 4 mg/kg/24 h
Depuración de creatinina en orina de 24 h (mg/min)	22.2			90-120
TSH (μUI/ml)	1.4			0.27-4.2
T4L (ng/dl)	1.3			0.93-1.7

TSH: hormona estimulante de la tiroides. T4L: tiroxina libre.

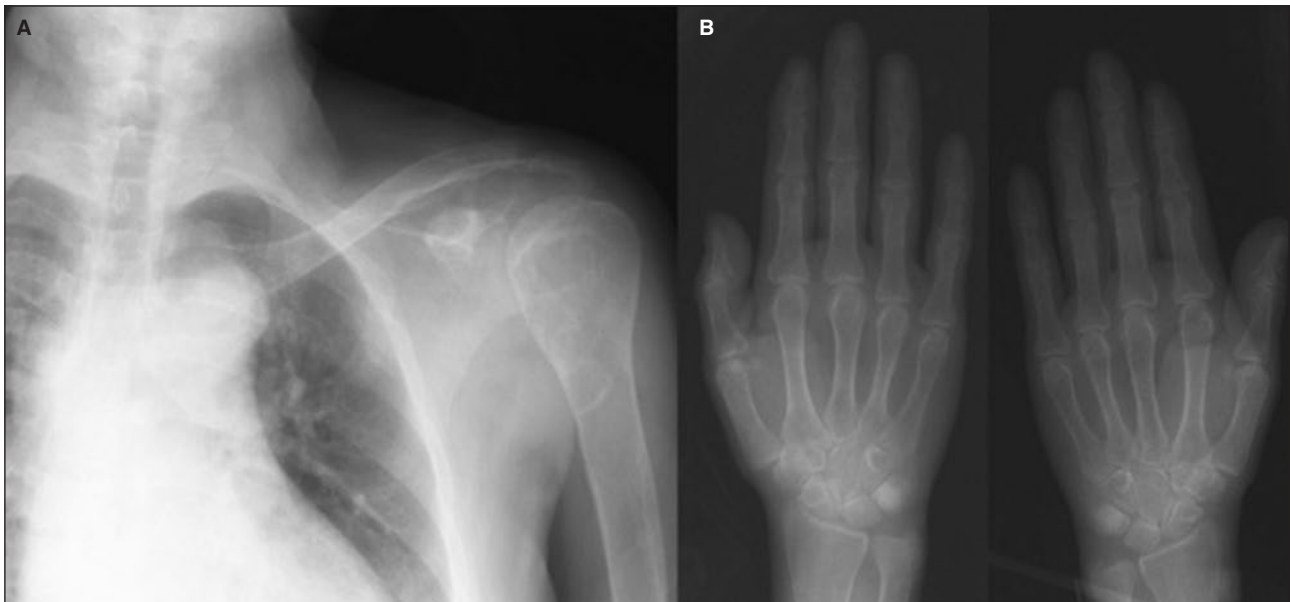


Figura 1. Serie ósea donde se observa resorción subcondral acromioclavicular (A) y subperióstica en manos (B).

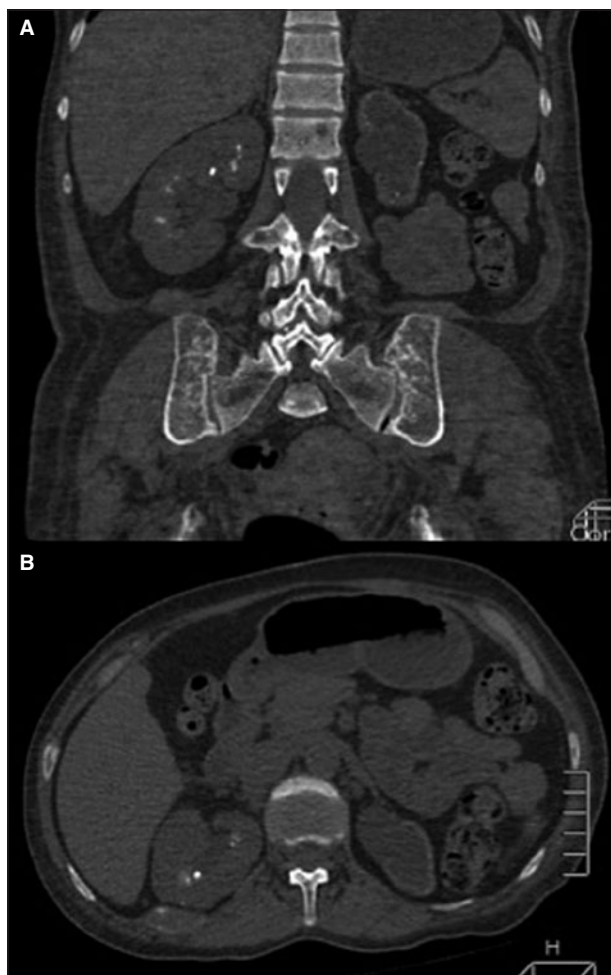


Figura 2. Tomografía computarizada de abdomen, donde se observa litiasis renal múltiple (**A**: corte coronal; **B**: corte axial).

neoplásicas (Fig. 3). En la tabla 1 se muestra la evolución posquirúrgica de las determinaciones bioquímicas. A las 24 h del procedimiento quirúrgico, la paciente presentó datos clínicos y bioquímicos de hipocalcemia, por lo que fue necesaria la infusión de calcio intravenoso (iv.); sin embargo, a partir del quinto día posquirúrgico presentó hipofosfatemia e hipomagnesia, con lo que se estableció el diagnóstico de síndrome de hueso hambriento. Se realizó la reposición iv. apropiada. Después de nueve días de tratamiento, las concentraciones de calcio, fósforo y magnesio séricos se habían normalizado y fue posible mantenerlas sólo con aporte oral, motivo por el que fue egresada para continuar con el manejo de forma ambulatoria.

DISCUSIÓN

El CP es un tumor maligno excepcionalmente raro que se suele diagnosticar en pacientes con HPTP sintomático o de forma incidental en pacientes con tumores tiroideos.

Debido a su crecimiento lento y la lenta progresión de los síntomas asociados a hipercalcemia, existen retrasos importantes en el tiempo para su detección y tratamiento.

En la actualidad, la etiología del CP es desconocida y el papel del antecedente de irradiación en cuello, la enfermedad renal crónica y el cáncer tiroideo como posibles factores asociados no ha sido dilucidado^{5,6}. Estos tumores normalmente son esporádicos, aunque también se han asociado a casos familiares como en el síndrome del tumor mandíbula-hiperparatiroidismo (HPT-JT), con una prevalencia del 15%^{7,8}, en el hiperparatiroidismo familiar aislado (FIHP) y más raro en los síndromes de neoplasia endocrina múltiple tipo 1 y tipo 2A⁹.

Varios genes y/o sus proteínas, especialmente aquellos involucrados en la regulación del ciclo celular, se han asociado con el CP; por ejemplo, el gen de retinoblastoma (*Rb*), *p53*, *BRCA2* y ciclina D1/oncogén adenoma paratiroideo 1 (*PRAD1*)¹⁰. El factor genético más comúnmente asociado a esta enfermedad es el gen supresor de tumor del ciclo de división celular 73 (*CDC73*), encontrado en el cromosoma 1. Este gen expresa parafibromina, una proteína de 531 aminoácidos localizada en el núcleo celular que interactúa con el complejo polimerasa II/Paf1 involucrado en el control de las vías de transcripción y postranscripción. Se ha demostrado que mutaciones germinales en este gen son responsables del HPT-JT y el FIHP^{11,12}. Además, se han encontrado mutaciones somáticas del *CDC73* relacionadas con CP esporádico, las cuales fueron reportadas por Howell, et al. en 2003 y confirmadas por Cetani, et al. hasta en un 70% de pacientes con CP¹³. Actualmente, la prevalencia de dichas mutaciones va de un 15 al 70%, siendo la mayoría mutaciones sin sentido en los exones 1, 2 y 7, lo cual provoca alteraciones (disminución) en la expresión de parafibromina. De hecho, la mayoría de los CP

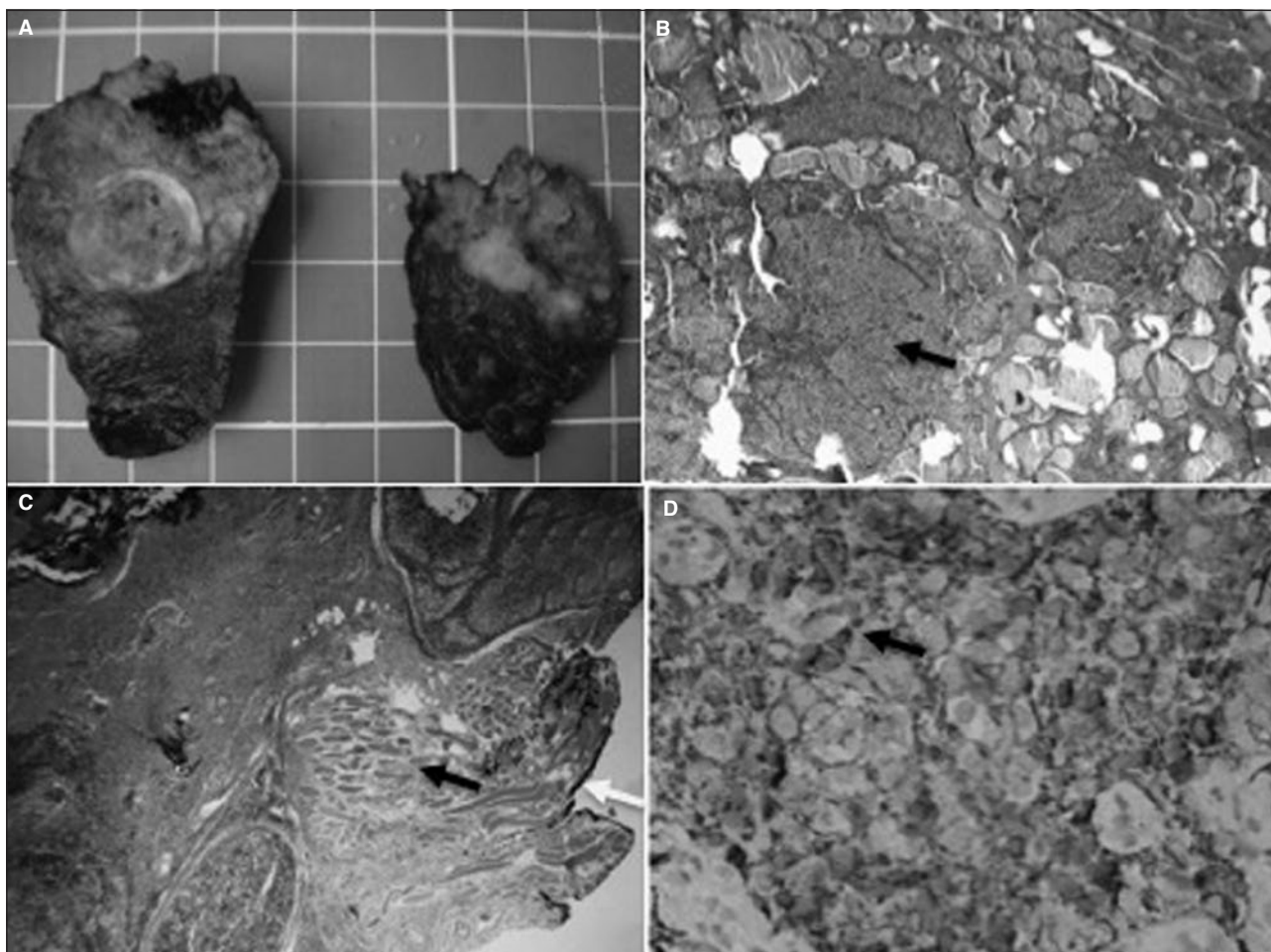


Figura 3. **A:** corte macroscópico del lóbulo tiroideo izquierdo donde se observa lesión neoplásica encapsulada con áreas que rebasan la cápsula. **B:** tinción con hematoxilina y eosina (HyE) (10x) donde se observan áreas de folículos tiroideos (flecha blanca) con áreas con células en patrón folicular con citoplasma basófilo semejante a células principales (flecha negra). **C:** tinción con HyE (10x) donde se observan células principales que infiltran músculo y tejido adiposo (flecha negra) e involucran borde de la tinción (flecha blanca). **D:** inmunohistoquímica (40x) positiva para PTH en células neoplásicas.

tiene parafibromina disminuida o nula en los estudios de inmunohistoquímica^{14,15}.

Las manifestaciones clínicas del CP se empalman con las del HPTP benigno, a pesar de los signos y síntomas por la hipercalcemia moderada-severa, lesión renal y ósea¹⁶. Además, hasta un 10% de los CP pueden ser no funcionales, y éstos usualmente se detectan hasta que existen síntomas relacionados con su crecimiento o invasión local¹⁷. En el caso de esta paciente, ya existían antecedentes de litiasis renal con daño a parénquima renal por uropatía obstructiva, y la hipercalcemia severa fue un hallazgo en sus estudios de control.

No existen criterios diagnósticos (ni clínicos ni bioquímicos) específicos para esta entidad; sin embargo, existen ciertas características que la diferencian del HPTP benigno: no existe preferencia de género, la edad promedio al diagnóstico es 10 años más joven (50 años)² y en la exploración física estos tumores se reportan mayores de 3 cm, pétreos y con extensión a ganglios locales^{18,19}. En cuanto a los estudios bioquímicos, las concentraciones de calcio reportadas en la literatura son de más de 14-15 mg/dl²⁰, y existe una elevación hasta 10 veces el límite superior de la PTH^{21,22}. Otro marcador bioquímico es la elevación de la hormona gonadotropina coriónica humana, particularmente su forma glucosilada; sin embargo,

se requieren mayores estudios para validar su utilidad clínica¹⁰. Es importante enfatizar que ante la sospecha de CP no se deben realizar biopsias con aspiración por aguja fina debido al potencial de diseminar la lesión por el trayecto de la aguja^{2,18}. Existen estudios de localización y diseminación que permiten una mejor valoración como: el ultrasonido de cuello (orientan al diagnóstico un tamaño tumoral mayor de 3 cm, la hipocogenicidad heterogénea y la presencia de calcificaciones y halo irregular)¹⁹; el gammagrama Tc99m MIBI, que permite identificar tejido paratiroideo eutópico o ectópico²⁰, y la tomografía o resonancia magnética, que permiten mejoría en la localización y la valoración de estructuras adyacentes en búsqueda de metástasis, particularmente en ganglios linfáticos. La presencia de metástasis distales son raras en el diagnóstico inicial, pero al desarrollarse un 30% serán localizadas en ganglios cervicales, un 40% en pulmones, un 10% en hígado y un 20% en hueso, pleura, pericardio o páncreas.

Respecto a los hallazgos de enfermedad, Chan, et al. han propuesto que tener una de las siguientes características sugiere CP: invasión a tejidos adyacentes, invasión a estructuras vitales (tiroides, esófago, faringe, laringe, tráquea, nervio laríngeo recurrente o arteria carótida), invasión vascular, invasión perineural o metástasis regionales o distales documentadas histológicamente²³. Si bien estos criterios son considerados el estándar de oro, hasta el 50% de los CP son inicialmente mal diagnosticados y hasta el 85% tiene un comportamiento «benigno»²¹. Por todo esto se ha propuesto que la inmunohistoquímica mejora el diagnóstico del CP: incremento en la expresión de Ki-67, ciclina D1, galectina 3 y disminución de la expresión de p27 y parafibromina⁸. Kumari, et al.²⁴ realizaron marcadores de inmunohistoquímica en 227 casos: 14 CP, 19 adenomas atípicos y 194 adenomas benignos. En este estudio, el 50% de los CP presentaron pérdida en la expresión de parafibromina, el 42.8% sobreexpresión de galectina y el 64.3% sobreexpresión de PGP 9.5. Si bien estos marcadores diferenciaron significativamente CP de adenoma, su diferenciación de adenoma atípico fue menos clara. De hecho, los autores reportan que la determinación aislada de estos marcadores tiene una baja sensibilidad para el diagnóstico y sugieren su determinación combinada. Finalmente, concluyen que los criterios

histológicos continúan siendo el mejor método para predecir el riesgo de malignidad.

El tratamiento de elección es la paratiroidectomía. Todo paciente con sospecha de CP debe ser tratado con resección en bloque del tumor, hemitiroidectomía ipsilateral, resección de estructuras adyacentes y de ganglios traqueoesofágicos, paratraqueales y de mediastino superior^{6,7}. El reimplante de tejido paratiroideo no se recomienda en estos pacientes por el riesgo de introducir tejido maligno en sitio ectópico. En la fase temprana posquirúrgica, los pacientes deben ser monitoreados debido al riesgo de hipocalcemia sintomática por el síndrome de hueso hambriento²², tal como se observó en nuestra paciente; posteriormente, requieren monitoreo de cifras de calcio para valorar persistencia o recurrencia. De hecho, se sugiere que después de la cirugía deben monitorearse las concentraciones de calcio, PTH y realizarse ultrasonido de cuello cada seis meses por cinco años y después cada año; esto en relación a que el CP recurre en más del 50% de los pacientes en los primeros 2-3 años y hasta en el 33-82% en los primeros cinco años¹⁶.

El pronóstico del CP es muy variable. Los pacientes con resección completa del tumor tienen el mejor pronóstico, pero son muy pocos aquéllos en quienes se consigue esta meta. La tasa de supervivencia a los 5 y 10 años es del 78 y 49%, respectivamente³, y se han identificado como factores pronósticos la presencia de calcio sérico elevado, el número de recurrencias en cuello, el uso de medicamentos que bajen la calcemia, la realización de paratiroidectomía simple como cirugía inicial, la metástasis a ganglios o distales identificados en la cirugía inicial y si es o no funcional⁶. Los pacientes con mutaciones en *CDC73* y/o pérdida de expresión de parafibromina o receptor sensor de calcio tienen el peor pronóstico de supervivencia.

CONCLUSIÓN

El CP es una neoplasia endocrinológica de baja incidencia. Consideramos importante sospechar esta entidad en aquellos pacientes con HPTP que se

presentan con hipercalcemia maligna y elevadas concentraciones de PTH. En estos casos, la biopsia con aguja fina está contraindicada, ya que no aporta ningún diagnóstico específico por la naturaleza histológica del tumor y sólo aumenta el riesgo de diseminación del cáncer. Establecer un diagnóstico y tratamiento quirúrgico oportuno puede traducirse en una mejor calidad de vida para el paciente, menor frecuencia de recurrencias y mejoría de la sobrevida. Se requieren estudios multicéntricos para definir el diagnóstico y seguimiento, proponer tratamientos adyuvantes que permitan disminuir el porcentaje de recurrencias y definir la utilidad de la radio y quimioterapia en estos pacientes.

BIBLIOGRAFÍA

1. Bilezikian JP, Brandi ML, Eastell R, et al. Guidelines for the management of asymptomatic primary hyperparathyroidism: summary statement from the Fourth International Workshop. *J Clin Endocrinol Metab.* 2014;99(10):3561-9.
2. Mohebbati A, Shaha A, Shah J. Parathyroid carcinoma: challenges in diagnosis and treatment. *Hematol Oncol Clin North Am.* 2012;26(6):1221-38.
3. 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):538-44.
4. Kassahun WT, Jonas S. Focus on parathyroid carcinoma. *Int J Surg.* 2011;9(1):13-9.
5. Christmas TJ, Chapple CR, Noble JG, Milroy EJ, Cowie AG. Hyperparathyroidism after neck irradiation. *Br J Surg.* 1988;75(9):873-4.
6. Harari A, Waring A, Fernández-Ranvier G, et al. Parathyroid carcinoma: a 43-year outcome and survival analysis. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011;96(12):3679-86.
7. Wei CH, Harari A. Parathyroid carcinoma: update and guidelines for management. *Curr Treat Options Oncol.* 2012;13(1):11-23.
8. Cetani F, Pardi E, Marcocci C. Update on parathyroid carcinoma. *J Endocrinol Invest.* 2016;39(6):595-606.
9. Sharretts JM, Simonds WF. Clinical and molecular genetics of parathyroid neoplasms. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2010;24(3):491-502.
10. Cetani F, Pardi E, Borsari S, Marcocci C. Molecular pathogenesis of primary hyperparathyroidism. *J Endocrinol Invest.* 2011;34(7 Suppl):35-9.
11. Cetani F, Pardi E, Borsari S, et al. Genetic analyses of the HRPT2 gene in primary hyperparathyroidism: germline and somatic mutations in familial and sporadic parathyroid tumors. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004;89(11):5583-91.
12. Howell VM, Haven CJ, Kahnoski K, et al. HRPT2 mutations are associated with malignancy in sporadic parathyroid tumours. *J Med Genet.* 2003;40(9):657-63.
13. Kim HK, Oh YL, Kim SH, et al. Parafibromin immunohistochemical staining to differentiate parathyroid carcinoma from parathyroid adenoma. *Head Neck.* 2012;34(2):201-6.
14. Messerer CL, Bugis SP, Baliski C, Wiseman SM. Normocalcemic parathyroid carcinoma: an unusual clinical presentation. *World J Surg Oncol.* 2006;4:10.
15. Wynne AG, van Heerden J, Carney JA, Fitzpatrick LA. Parathyroid carcinoma: clinical and pathologic features in 43 patients. *Medicine.* 1992;71(4):197-205.
16. Givi B, Shah JP. Parathyroid carcinoma. *Clin Oncol.* 2010;22(6):498-507.
17. Talat N, Schulte KM. Clinical presentation, staging and long-term evolution of parathyroid cancer. *Ann Surg Oncol.* 2010;17(8):2156-74.
18. Spinelli C, Bonadio AG, Berti P, Materazzi G, Miccoli P. Cutaneous spreading of parathyroid carcinoma after fine needle aspiration cytology. *J Endocrinol Invest.* 2000;23(4):255-7.
19. Sidhu PS, Talat N, Patel P, Mulholland NJ, Schulte KM. Ultrasound features of malignancy in the preoperative diagnosis of parathyroid cancer: a retrospective analysis of parathyroid tumours larger than 15 mm. *Eur Radiol.* 2011;21(9):1865-73.
20. Patel CN, Salahudeen HM, Lansdown M, Scarsbrook AF. Clinical utility of ultrasound and 99mTc sestamibi SPECT/CT for preoperative localization of parathyroid adenoma in patients with primary hyperparathyroidism. *Clin Radiol.* 2010;65(4):278-87.
21. Schantz A, Castleman B. Parathyroid carcinoma. A study of 70 cases. *Cancer.* 1973;31(3):600-5.
22. Witteveen JE, van Thiel S, Romijn JA, Hamdy NA. Hungry bone syndrome: still a challenge in the post-operative management of primary hyperparathyroidism: a systematic review of the literature. *Eur J Endocrinol.* 2013;168(3):R45-53.
23. Chan J. Tumors of thyroid and parathyroid glands. En: Fletcher C, editor. *Diagnostic Histopathology of Tumors.* 4th ed. China: Elsevier Saunders; 2013. p. 1273-93.
24. Kumari N, Chaudhary N, Pradhan R, Agarwal A, Krishnani N. Role of Histological Criteria and Immunohistochemical Markers in Predicting Risk of Malignancy in Parathyroid Neoplasms. *Endocr Pathol.* 2016;27(2):87-96.