

Hiperparatiroidismo primario con carcinoma de paratiroides

Primary hyperparathyroidism with parathyroid carcinoma

Sofía I. Rapp , Ana I. Voogd , Pedro Valdez , Alejandro Begueri , Gerardo Russier , Pedro Saco 

Hospital Universitario
Austral. Buenos Aires,
Argentina.

Los autores declaran no
tener conflictos
de interés.
*Conflicts of interest
None declared.*

Correspondencia
Correspondence:
Ana Voogd
E-mail:
voogdana@gmail.com

RESUMEN

El carcinoma de paratiroides es una neoplasia maligna endocrina poco frecuente, que corresponde a menos del 1% de los casos de hiperparatiroidismo primario. Se informa el caso de una paciente que se internó por falla renal aguda asociada a hipercalcemia y hormona paratiroidea ocho veces por encima de su valor normal, con una imagen nodular retrotiroidea en la resonancia nuclear magnética. Se realizó resección en bloque de la paratiroides y el lóbulo tiroideo derecho cuya histología informó carcinoma paratiroideo.

■ **Palabras clave:** carcinoma, paratiroides, hiperparatiroidismo primario, insuficiencia renal.

ABSTRACT

Parathyroid carcinoma is a rare endocrine malignancy, accounting for less than 1% of cases of primary hyperparathyroidism. We report the case of a female patient hospitalized for acute kidney failure associated with hypercalcemia, parathyroid hormone levels 8 times above the normal value, and a nodular mass behind the thyroid gland on magnetic resonance imaging. The patient underwent en bloc resection of the parathyroid glands and the right thyroid lobe.

■ **Keywords:** carcinoma, parathyroid, primary hyperparathyroidism, renal failure.

Recibido | Received
22-07-20
Aceptado | Accepted
14-10-20

ID ORCID: Sofía I. Rapp, 0000-0003-4926-9417; Ana I. Voogd, 0000-0002-4557-2550; Pedro Valdez, 0000-0002-2542-6994; Alejandro Begueri, 0000-0003-0017-1099; Gerardo Russier, 0000-0001-7658-1786; Pedro Saco, 0000-0002-4665-6130

El carcinoma de paratiroides es una neoplasia endocrina maligna poco frecuente, que corresponde a menos del 1% de los casos de hiperparatiroidismo primario; su comportamiento es indolente pero progresivo¹ y puede constituir una urgencia endocrinológica cuando se presenta con hipercalcemia severa, como en el presente caso.

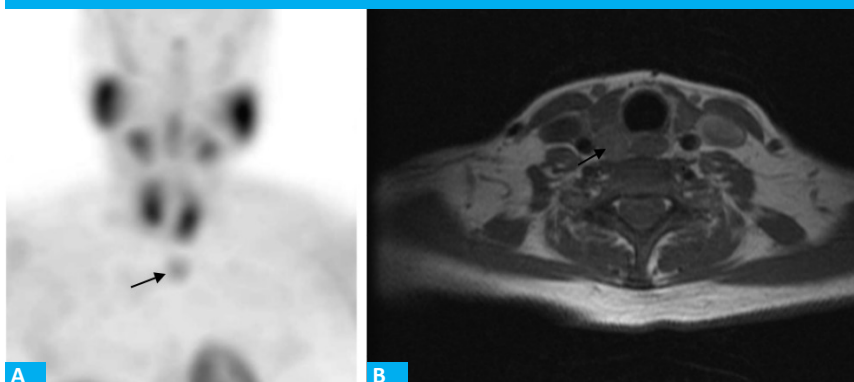
Presentamos el caso de un paciente de sexo femenino, de 54 años, que consultó por cuadro de astenia, dispepsia, vómitos y pérdida de peso (6 kg) de seis meses de evolución.

El laboratorio de ingreso evidenció creatinina de 1,95 mg/dL, urea de 99 mg/dL junto con hipercalcemia de 11,2 mg/dL y hormona paratiroidea de 842/pg/mL, lo que motivó su internación con diagnóstico de insuficiencia renal aguda. Una tomografía axial computarizada (TAC) de abdomen y pelvis, con contraste, informó imágenes líticas en ambos huesos ilíacos; el mismo estudio en 2011 no presentaba hallazgos patológicos. Un centellograma paratiroideo con tecnecio 99 sesta-

mibi (Tc-99m) mostró hipercaptación difusa en el lóbulo tiroideo derecho (Fig. 1). Recibió tratamiento médico con hidratación parenteral y bifosfonatos, con recuperación parcial. Una ecografía cervical mostró una imagen sólida de 17 mm en lóbulo tiroideo derecho, cuya punción citológica con aguja fina (PAAF) no fue satisfactoria para diagnóstico. La hipercalcemia continuó en aumento (13,5 mg/dL) con calcio iónico de 1,92 mmol/L, 25-OH vitamina D₃ (calciferol) de 18,70 ng/mL, calciuria de 285 mg/24horas y parathormona (PTH) de 1036 pg/mL. Una resonancia magnética nuclear (RMN) de cuello y tórax informó una imagen redondeada de 10 ×15mm, con bordes bien definidos, ubicada detrás del lóbulo tiroideo derecho (Fig. 1 B). Con diagnóstico presuntivo de hipercalcemia maligna o secundarismo, se realizó punción bajo guía tomográfica de las lesiones líticas en hueso ilíaco, que confirmó osteítis fibrosa quística compatible con hiperparatiroidismo.

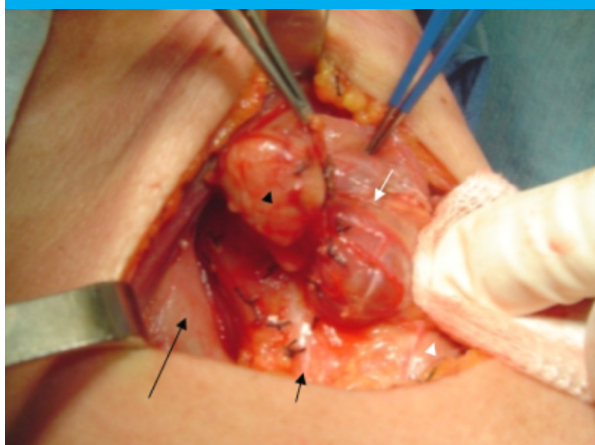
Se exploró quirúrgicamente y se realizó resección en bloque de la paratiroides junto con el lóbulo

■ FIGURA 1



A. Centellograma funcional paratiroideo con Tc-99m en proyección anterior que evidencia foco de hipercaptación en lóbulo tiroideo derecho (flecha corta negra). B. Corte sagital de RMN de región cervical donde se observa una masa retrotiroidea de 10 x15 mm (flecha corta negra).

■ FIGURA 2



Resección en bloque de paratiroides inferior derecha y lóbulo tiroideo derecho. Se pueden observar: nervio laríngeo recurrente (flecha corta negra), glándula paratiroidea (cabeza de flecha negra), vena yugular interna (flecha larga negra), tiroides (flecha blanca) y tráquea (cabeza de flecha blanca).

tiroideo derecho (Fig. 2). El estudio histopatológico informó carcinoma paratiroideo. El valor de PTH posquirúrgica fue de 6 pg/mL.

Su posoperatorio evolucionó satisfactoriamente. La PTH al mes de la cirugía fue de 71,6 pg/mL, con calcemia de 9,5 mg/dL y calcio iónico de 1,11 mmol/L; sus controles de laboratorio y ecografías se mantuvieron en parámetros normales hasta la actualidad.

En el Servicio de Cirugía de Cabeza y Cuello del Hospital Universitario Austral se operaron 183 pacientes con hiperparatiroidismo primario, entre los años 2001 y 2020; el 88,4% correspondieron a adenomas, el 13,1% a hiperplasias, el 0,7% (3 casos) fueron adenomas atípicos y 1 caso, carcinoma de paratiroides (0,5%). En 19 pacientes, la cirugía de paratiroides estuvo asociada a cirugía de la glándula tiroides.

El carcinoma de paratiroides es una causa infrecuente de hipercalcemia asociada a valores de PTH muy altos. A diferencia de los tumores benignos, no tiene predilección por el sexo femenino y se presenta en edad más temprana (5ª década de vida); su sintomatología es inespecífica y su crecimiento lento, lo que explica su diagnóstico habitualmente tardío¹.

matología es inespecífica y su crecimiento lento, lo que explica su diagnóstico habitualmente tardío¹.

Las manifestaciones clínicas se deben a la secreción exagerada de PTH que puede alcanzar cifras 10 veces superiores a la normal². La mayoría de los pacientes presentan signos de afectación renal y ósea al momento del diagnóstico, como ocurrió en este caso; pueden asociarse otros síntomas, tales como: anorexia, náuseas, vómitos, dolor abdominal, úlcera péptica, debilidad, mialgia, artralgia, pancreatitis, pérdida de peso y fatiga³. En algunas ocasiones, la forma de presentación es una crisis paratiroidea con calcemia superior a 16 mg/dL, lo que constituye un evento clínico de difícil manejo.

Es frecuente el hallazgo de una masa palpable en el cuello (40-70%) y el 15-30% de los casos⁴ presentan metástasis ganglionares cervicales; las metástasis a distancia son inusuales en los estadios iniciales; los sitios más comunes son: pulmón (40%), hueso (20%) e hígado (10%)¹.

La localización preoperatoria de la lesión es decisiva para la correcta planificación del tratamiento; la combinación de dos estudios, centellograma sestamibi y ecografía cervical, ofrece los mejores resultados. Ante la sospecha de carcinoma de paratiroides deben agregarse imágenes de extensión local (TAC y RMN) para la estadificación de la enfermedad. La tomografía por emisión de positrones (PET-TC) con colina facilita la localización cuando el centellograma es inconcluso o negativo; su sensibilidad es del 90% y su valor predictivo positivo del 100%⁶.

El diagnóstico definitivo requiere la confirmación histopatológica que, al igual que en otras neoplasias endocrinas, resulta compleja dada la dificultad en su diferenciación con el adenoma atípico; el desarrollo de células tumorales más allá de la cápsula paratiroidea, así como el compromiso linfovascular son criterios necesarios para asegurar malignidad³.

El tratamiento de elección del carcinoma paratiroideo es quirúrgico. Se recomienda la resección de la glándula paratiroidea en bloque junto con el lóbulo tiroideo homolateral, tal como se realizó en el presente caso. La PTH es un marcador tumoral de gran utilidad

para el seguimiento de estos pacientes; los valores persistentes de PTH o de calcio elevados se asocian a recurrencia local, extirpación incompleta y/o enfermedad a distancia.

Su pronóstico es variable; los factores que influyen en él son: retraso en el diagnóstico, invasión local y/o metástasis a distancia al momento de la consul-

ta inicial⁵. La morbimortalidad en estos pacientes está más relacionada con el manejo de la hipercalcemia y sus complicaciones renales y cardiovasculares, que con la progresión local de la enfermedad.

Con un seguimiento de 30 meses, el caso que motiva esta presentación cursa sin evidencia clínica ni bioquímica de enfermedad.

■ ENGLISH VERSION

Parathyroid carcinoma is a rare endocrine malignancy, accounting for less than 1% of cases of primary hyperparathyroidism with an indolent but progressive behavior¹ and can constitute an endocrine emergency when it presents with severe hypercalcemia, as in the present case.

We report the case of a 54-year-old female patient who sought medical care due to asthenia, dyspepsia, vomiting and weight loss (6 kg) within the past 6 months.

On admission, the laboratory tests showed creatinine levels of 1.95 mg/dL, BUN 99 mg/dL, hypercalcemia 11.2 mg/dL and parathyroid hormone 842 pg/mL. The patient was admitted with a diagnosis of acute kidney failure. A contrast-enhanced computed tomography (CT) scan of the abdomen and pelvis reported lytic lesions in both iliac bones that were not present in a previous scan performed in 2011. A technetium-99m (Tc-99m)-sestamibi parathyroid gland scintigraphy showed diffuse increased uptake in the right thyroid gland (Fig. 1). She was treated with intravenous fluids and bisphosphonates, with partial recovery. An ultrasound of the neck showed a 1-mm solid lesion in the right thyroid lobe; fine needle aspiration (FNA) was unsatisfactory for diagnosis. Calcium levels remained elevated (13.5 mg/dL) with ionized calcium of 1.92 mmol/L, 25-OHvitamin D3 of 18.70 ng/mL, calciuria of 285 mg/24hours and parathormone (PTH) of 1036 pg/mL. A magnetic resonance imaging (MRI) of the neck and thorax reported a rounded lesion of 10 × 15mm, with well-defined borders, behind the right thyroid lobe (Fig. 1.B). With a presumptive diagnosis of malignant hypercalcemia versus metastatic lesions, a CT-guided percutaneous biopsy of the lytic lesions in the iliac bone was performed, which confirmed osteitis fibrosa cystica consistent with hyperparathyroidism.

The patient underwent surgical exploration with en bloc resection of the parathyroid glands and the right thyroid lobe (Fig. 2). The pathological examination reported the presence of parathyroid carcinoma. Postoperative PTH level was 6 pg/mL.

The patient evolved with favorable outcome. One month after surgery, the laboratory tests showed PTH 71.6 pg/mL, calcium 9.5 mg/dL and ionized calcium 1.11 mmol/L. So far, these tests have remained within normal levels and ultrasound scans are normal.

Of 183 patients with primary hyperparathyroidism undergoing surgery in the Department of Head and Neck Surgery of Hospital Universitario Austral between 2001 and 2020, 84% were adenomas, 13.1% had hyperplasia of the parathyroid glands, 0.7% (3 cases) were atypical adenomas and one case corresponded to a parathyroid carcinoma (0.5%). In 19 patients the resection of the parathyroid glands was associated with surgery of the thyroid gland.

Parathyroid carcinoma is a rare cause of hypercalcemia associated with very high PTH levels. Unlike benign tumors, it is not more common in women and occurs in younger patients (5th decade of life); symptoms are unspecific and has slow growth, which explains why it is usually diagnosed later¹.

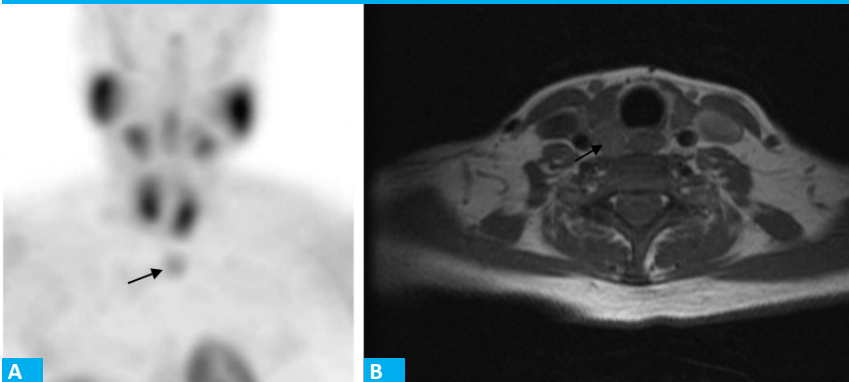
The clinical manifestations are due to the overproduction of PTH that can reach levels 10 times above the normal value². Most patients present signs of renal and bone involvement at the time of diagnosis, as in this case. Other symptoms include anorexia, nausea, vomiting, abdominal pain, peptic ulcer, weakness, myalgias, arthralgias, pancreatitis, weight loss and fatigue³. On some occasions, patients may present with a parathyroid crisis with calcium levels >16 mg/dL, a clinical event that is difficult to manage.

A palpable neck mass is a common finding (40-70%) and 15-30% of cases⁴ have cervical lymph node metastases. Distant metastases are unusual in the early stages; the most common sites are lung (40%), bone (20%) and liver (10%)¹.

The preoperative localization of the lesion is crucial to plan the correct treatment; the combination of two tests, Tc-99m-sestamibi parathyroid gland scintigraphy and ultrasound of the neck, offers the best results. If parathyroid carcinoma is suspected, CT scan and MRI should be performed to evaluate local extension for disease staging. Fluorine 18 fluorocholine positron emission tomography helps to localize the tumor when the results of scintigraphy are inconclusive or negative, with sensitivity of 90% and positive predictive value of 100%⁶.

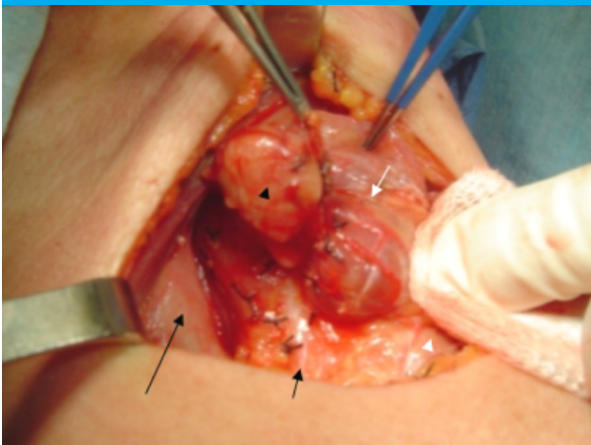
The definitive diagnosis requires histopathological confirmation, which is complex as with other endocrine neoplasms, given the difficult differentiation from atypical adenoma. The development of tumor cells beyond the parathyroid

■ FIGURE 1



A. Tc-99m-sestamibi parathyroid gland scintigraphy in the anterior projection showing high uptake area in the right thyroid lobe (small black arrow). B. MRI of the neck, sagittal section. A 10 × 15 mm mass is observed behind the thyroid gland (small black arrow).

■ FIGURE 2



En bloc resection of the parathyroid glands and the right thyroid lobe. Recurrent laryngeal nerve (small black arrow); parathyroid gland (black arrowhead), internal jugular vein (long black arrow), thyroid gland (white arrow) and trachea (white arrowhead).

capsule, and the presence of lymph node and vascular involvement confirm malignancy³.

Surgery is the treatment of choice of parathyroid carcinoma. En bloc resection of the parathyroid gland with the ipsilateral thyroid lobe is recommended, as in this case. Parathyroid hormone is a very useful tumor marker to follow up these patients; persistent elevated values of PTH or calcium are associated with local recurrence, incomplete resection or distant disease.

Its prognosis is variable and is influenced by delayed diagnosis, local invasion or distant metastases at the time of the initial consultation⁵. Morbidity and mortality in these patients are more related with the management of hypercalcemia and its renal and cardiovascular complications than with the local progression of the disease.

After 30 months of follow-up, our patient has no clinical or biochemical evidence of disease.

Referencias bibliográficas /References

1. Ramírez Tejeda S, Sosa Eroza E, Ferreira Hermosillo A. Crisis hipercalcémica por cáncer paratiroideo: reporte de un caso. *Revista Mexicana de Endocrinología, Metabolismo y Nutrición*. 2016; 3:182-88.
2. Wittveen JE, van Thiel S, Romjin JA, Hamdy NA. Hungry bone syndrome: still a change in the post-operative management of primary hyperparathyroidism: a systematic review of the literature. *Eur J Endocrinol*. 2013; 168(3):R45-53.
3. Mohebbati A, Shaha A, Shaha J. Parathyroid carcinoma: challenges in diagnosis and treatment. *Hematol/Oncol Clin North Am*. 2012; 26:1221-38.
4. Wei CH, Harari A. Parathyroid carcinoma: update and guidelines for management. *Curr Treat Options Oncol*. 2012; 13:11-23.
5. Wittveen JE, Haak HR, Kievit J, et al. Challenges and Pitfalls in the Management of Parathyroid Carcinoma: 17-Year Follow-Up of a Case and Review of the Literature. *Horm Canc*. 2010; 1:205-14.
6. Wouter P. Kluijfhout, MSc Jesse D. Pasternak, MD Jessica E. Gosnell, MD Shen WT, Quan-Yang Duh, Vriens MR, et al. ¹⁸F Fluorocholine PET/MR Imaging in Patients with Primary Hyperparathyroidism and Inconclusive Conventional Imaging: A Prospective Pilot Study. En: <https://pubs.rsna.org/doi/pdf/10.1148/radiol.2016160768>