



REPORTE DE CASOS / *Case Report*

HIPERPARATIROIDISMO PRIMARIO POR CARCINOMA PARATIROIDEO. CASO PROBLEMA Y REVISIÓN

Soledad Belingeri¹, Mónica Lopardi¹, Marta Renoulin², Adrián Amer³, Gabriela Tachdjian⁴, Enrique Cazado¹

1. Sección Endocrinología y Metabolismo. 2. Servicio de Cirugía, Sección Cabeza y Cuello. 3. Sección Ecografía, Departamento de Imágenes. 4. Servicio de Anatomía Patológica. Hospital General de Agudos José María Penna, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

Resumen

El carcinoma paratiroideo (CP) es una neoplasia maligna con una incidencia de 0,015 cada 100.000 habitantes por año. Representa el 1% de los diagnósticos de hiperparatiroidismo primario y se manifiesta entre la 4.^a y 5.^a década de la vida, con una incidencia similar entre hombres y mujeres. La etiología del CP es incierta, ha sido asociada a formas esporádicas o familiares. Está caracterizado por altos niveles séricos de calcio y PTH y el desafío clínico-quirúrgico es el diagnóstico diferencial con otras entidades benignas como el adenoma o la hiperplasia de paratiroides. Aunque el diagnóstico de certeza es anatomopatológico, la sospecha clínica y el uso de métodos de baja complejidad (ecografía) con operadores avezados permite una correcta localización y abordaje pertinente del paciente para dirigir el tratamiento quirúrgico adecuado (resección en bloque) evitando persistencias y recurrencias de enfermedad. Se presenta el caso clínico de un paciente masculino que ingresa por síndrome de impregnación asociado

a hipercalcemia, su abordaje diagnóstico, tratamiento y manejo interdisciplinario con discusión y revisión bibliográfica.

Palabras clave: hiperparatiroidismo primario, hipercalcemia, cáncer.

Abstract

PRIMARY HYPERPARATHYROIDISM BY PARATHYROID CANCER. CASE REPORT AND REVIEW

Parathyroid carcinoma (CP) is a malignant disease with an incidence of 0.015 per 100,000 inhabitants per year. It accounts for 1% of primary hyperparathyroidism diagnoses and occurs between the 4th and 5th decade of life, with a similar incidence between men and women. The etiology of CP is uncertain and has been associated with sporadic or family forms. CP is characterized by high serum calcium and PTH levels and the clinical-surgical challenge is the differential diagnosis with other benign entities such as parathyroid adenoma or hyperplasia. Although the diagnosis of certainty is achieved by pathological anatomy

examination, the clinical suspicion and the use of low complexity methods (ultrasound) by experienced operators allows a correct localization and a patient-specific approach to direct the appropriate surgical treatment (block resection), avoiding persistence and recurrences of disease. The clinical case of a male patient admitted for severe

hypercalcemia with multiple organ dysfunction, the diagnostic approaches, treatment, and interdisciplinary management, together with review and discussion of the current literature are presented.

Key words: *primary hyperparathyroidism, hypercalcemia, cancer.*

Introducción

El carcinoma paratiroideo (CP) es una neoplasia maligna con una incidencia de 0,015 cada 100.000 habitantes por año. Representa el 1% de los diagnósticos de hiperparatiroidismo primario y se manifiesta entre la 4.^a y 5.^a década de la vida, con una incidencia similar entre hombres y mujeres. Los objetivos de esta presentación son describir el caso clínico de un paciente masculino que se interna por síndrome de impregnación, con hipercalcemia sintomática donde el diagnóstico de carcinoma paratiroideo fue considerado como posible etiología y confirmado por anatomía patológica, y aportar una revisión bibliográfica y discusión enfatizando la necesidad del abordaje multidisciplinario de dicha entidad.

Caso clínico

Se presenta el caso de un paciente masculino, de 57 años, que se interna por síndrome de impregnación de un año de evolución, astenia, adinamia, anorexia y diarrea crónica. Al examen físico se observa nódulo en región anterior de cuello en contexto de hipercalcemia (14 mg/dl), por lo que se solicita interconsulta con el Servicio de Endocrinología. Como antecedentes personales refiere ser tabaquista y enolista grave. Al examen físico índice de masa corporal (IMC) 13, se palpa en región anterior de cuello adyacente a polo inferior de lóbulo

izquierdo, un nódulo de 3 cm de diámetro, duro, adherido a planos profundos, que se proyecta hacia el borde superior de la clavícula. El examen tiroideo es normal (20 g) y no se palpan adenopatías cervicales. Los estudios complementarios de laboratorio confirman calcemia elevada (16 mg/dl) con fostatemia de 3 mg/dl, aumento de marcadores de remodelado óseo, parathormona (PTH) de 1900 pg/dl, 25OHD baja (22 ng/dl), hipercalcemia y deterioro de la función renal (Tabla 1).

Con dichos aportes se confirma diagnóstico de hiperparatiroidismo primario. Se descartaron antecedentes familiares vinculados a las formas hereditarias y, dada la presentación clínica (nódulo palpable) y los niveles de PTH, se sospecha como etiología probable carcinoma paratiroideo y se decide tratamiento quirúrgico.

Se solicitan estudios complementarios para evaluar impacto sistémico y localización. La Rx de cráneo muestra aspecto "sal y pimienta" (Figura 1), tomografía axial computarizada (TAC) de cráneo con similares hallazgos asociado a engrosamiento del diploe. La reconstrucción 3D de la calota permite mostrar aspecto similar de superficie (Figura 2). También se observa, en región cervical anterior, imagen con calcificaciones que se proyecta hacia la clavícula, cuerpos vertebrales con adelgazamiento de la cortical y alteración del hueso trabecular



Figura 1. En la Rx de cráneo se observa pérdida de la cortical por aumento marcado de la resorción con aspecto sal y pimienta.



Figura 2. En la TC de cráneo con reconstrucción 3D puede observarse patrón superficial de calota con marcada resorción.

asociado a marcada desmineralización sin fracturas vertebrales (Figura 3). Lito en riñón izquierdo y calcificación de aorta abdominal. Se completa con dosaje de sub β hCG confirmando niveles aumentados (Tabla 1).

Como estudios de localización, la ecografía de cuello informa glándula tiroides homogénea y, en topografía de lóbulo izquierdo, un nódulo de 25 x 23 mm hipoecoico con calcificaciones internas. El centellograma paratiroideo con sestamibi no aporta otros focos de captación. Dada la necesidad de confirmar estirpe celular y contando con equipo interdisciplinario de abordaje, se realiza punción-aspiración con aguja fina (PAAF) bajo guía ecográfica confirmando la presencia de células paratiroideas, lavado de aguja con dosaje de PTH > 5000 pg/ml y tiroglobulina < 0,4 ng/dl.

Habiendo confirmado que la tumoración palpable es de origen paratiroideo y la sospecha de carcinoma como etiología, se planifica un abordaje quirúrgico pertinente dirigido a paratiroidectomía con lobectomía tiroidea en bloque. El abordaje quirúrgico fue convencional, constatándose dicha tumoración de bordes irregulares, consistencia

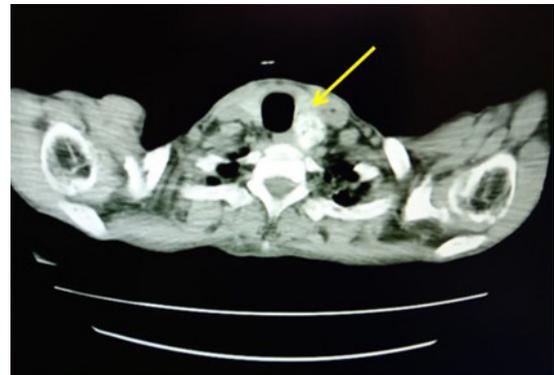


Figura 3. La TC de cuello muestra nódulo heterogéneo de bordes irregulares con calcificaciones internas en topografía paratiroidea izquierda que correlaciona con la palpación cervical.

duropétreo, adherida al esófago y al lóbulo izquierdo de la glándula tiroides. Se procede a la colocación de sonda nasogástrica, identificándose plano de clivaje con el esófago, el cual se libera. No se observa plano de clivaje con el lóbulo izquierdo de la tiroides y se procede a la resección en bloque. Se exploró la región contralateral sin

evidenciarse patología de las paratiroides ni adenopatías.

La anatomía patológica diferida confirma un carcinoma paratiroideo de 3,5 × 3,2 × 2,2 cm que invade glándula tiroides con permeación linfovascular. Se visualiza neoproliferación epitelial atípica dispuesta en grupos y planchas sólidas con tabiques fibrosos interpuestos y extensa necrosis. Las células

exhiben citoplasmas amplios eosinófilos o claros, sectores de pleomorfismo, discreto aumento de la relación núcleo/citoplasmática, núcleos ovoides o irregulares, hiperromáticos o con cromatina granular, ocasionales nucléolos prominentes y más de 5 mitosis cada 50 campos de gran aumento. Los márgenes se describen libres de enfermedad (Figura 4).

Tabla 1. Parámetros bioquímicos prequirúrgicos y posoperatorios del paciente.

| | 08/01/17 Pre Qx | 16/01/17 Pre Qx | 21/02/17 24 h POP | 24/02/17 72 h POP | 29/05/18 3 meses POP | 06/2018 18 meses POP |
|---|--------------------|--------------------|----------------------|----------------------|-------------------------|-------------------------|
| PTH (pg/ml) (VR: h 72) | 1900 | | | | 84 | |
| Calcemia (mg/dl) (VR: 8,5-10,2) | 16,3 | 14,64 | 9,4 | 7,95 | 8,32 | 9,52 |
| Fosfatemia (mg/dl) (VR: 2,7-4,5) | 3,80 | 2,90 | 1,6 | 2,2 | 2,7 | 2,9 |
| Calcio iónico (mg/dl) (VR: 1,1-1,35) | 1,82 | 1,72 | | | | |
| Calcio u (mg/24h) (VR: <200) | | 644 | | | | |
| Creatinina s (mg/dl) (VR: 0,4-1,4) | | 1,7 | 2,1 | 1,6 | 1,4 | 1,35 |
| Fósforo u (mg/24h) (VR:400-1300)) | | 726 | | | | |
| Magnesio s (mg/dl) (VR:1,7-2,75) | | 1,31 | | 1,81 | | |
| FAL (UI/L) (VR: 40-129) | 577 | 580 | 543 | | 412 | 253 |
| CTX (ng/ml) (VR: h 0,57) | | 2,3 | | | 2,55 | 1,37 |
| 25OHD (ng/dl) | | 22 | | 12,9 | | 29,60 |
| SubβhCG (mUI/ml) (VR: <1) | 3,2 | | | | | <0,1 |
| TSH (UI/L) (VR: 0,5-4,2) | | 2,06 | | | 5,94 | 7,07 |
| ATPO (UI/L) (VR: h 24) | | 21 | | | | |

Pre Qx: precirugía, POP: posoperatorio, PTH: paratohormona, FAL: fosfatasa alcalina, CTX: telopéptido carboxiterminal del colágeno tipo I, SubβhCG: subunidad β de gonadotropina coriónica humana, ATPO: anticuerpo antiperoxidasa tiroidea.

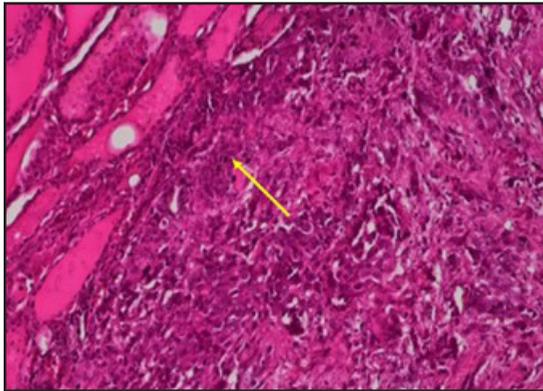


Figura 4. La imagen de microscopía óptica muestra características típicas de carcinoma paratiroideo con tractos fibrosos, infiltración de la cápsula y de la glándula tiroides.

En el posoperatorio inmediato, el paciente evoluciona con marcada astenia y debilidad muscular generalizada, descenso de calcemia a 9 mg/dl (7 mg/dl respecto del basal) e hipofosfatemia. Interpretándose como *hungry bone* (hueso hambriento) comienza con tratamiento inmediato de gluconato de calcio intravenoso (IV), 10 ampollas en 24 horas, durante reiterados días con descenso progresivo y aporte creciente de carbonato de calcio, magnesio y calcitriol vía oral (VO). Luego de 2 semanas de internación se externa con calcemia de 7 mg/dl y fosfatemia de 2,2 mg/dl, pero persiste cierta debilidad generalizada y continúa con aporte VO de calcio, magnesio y calcitriol.

Durante los controles ambulatorios mejora la debilidad muscular, recupera peso (IMC 17) y presenta disfonía confirmándose parálisis recurrential izquierda. Se palpa, en compartimento III izquierdo, adenopatía móvil de 1 cm. Desde el aspecto bioquímico normaliza controles de calcio, fósforo y sub β hCG. La PTH se encuentra próxima a valores normales (84 pg/ml) y, aunque los marcadores de remodelado óseo persisten elevados, se observa un descenso progresivo con respecto a los valores prequirúrgicos (Tabla 1).

Continúa con aportes de calcio y calcitriol que toma de forma irregular y se confirma por ecografía el ganglio palpable en compartimento III de 1,5 cm móvil, sin hilio, que se mantiene estable en los controles ecográficos a 18 meses de la cirugía.

Revisión

Epidemiología, patogénesis y aspectos clínicos

El carcinoma paratiroideo (CP) representa el 1% de las causas de hiperparatiroidismo primario y se manifiesta entre la 4.^a y 5.^a década de la vida, con una incidencia similar entre hombres y mujeres.^{1,2}

La etiología del CP es incierta, ha sido asociada a formas esporádicas o familiares, tales como la neoplasia endocrina múltiple tipos 1 y 2 (MEN I, MEN II), hiperparatiroidismo familiar aislado (FIHP) e hiperparatiroidismo asociado a tumor de mandíbula (HPT-JP), existiendo un riesgo incrementado en pacientes con hiperparatiroidismos familiares o con antecedentes de radiaciones.³ Otros autores han reportado en familias con HPT-JT presencia de adenomas atípicos pero no carcinomas.⁴

Mutaciones del gen CDC73 (HRPT2) que codifica para la proteína parafibromina se han asociado a cáncer paratiroideo descriptas en el 50% de HPT-JP y en 20% de los esporádicos. La parafibromina es una proteína intranuclear que funciona como gen supresor de tumores. Mutaciones somáticas o germinales inactivantes de la parafibromina se han asociado a aumento de la proliferación celular y cáncer. Otra proteína asociada a CP es la proteína producto del gen 9.5 (PGP9.5). La PGP9.5 pertenece a la familia de hidroxilasas de ubiquitina cuya sobreexpresión está relacionada con tumores del SNC y células neuroendocrinas aunque también se ha documentado su expresión en carcinomas de mama, próstata, pulmón, páncreas, riñón y colon.⁵⁻⁷

La galectina-3 es una proteína de la familia

de las lectinas que se expresa en los epitelios y células del sistema inmunitario, principalmente macrófagos. Localizada a nivel nuclear, membrana plasmática y extracelular participa modulando el ciclo celular y la apoptosis así como también en el reconocimiento intercelular y la angiogénesis. Se halla sobreexpresada en el 90% de los casos de las series reportadas de CP así como también en carcinomas de mama, intestino y tiroides.⁸

Mutaciones somáticas de la vía PI3K/AKT/mTOR involucradas en la proliferación celular han sido asociadas a carcinomas recurrentes y metastásicos.⁹

En el 90% de los casos de CP comprende una lesión única, hormonalmente funcinante; por lo tanto, se manifiesta con características de hiperparatiroidismo primario sintomático.¹⁰ Dichas características son similares a las halladas en el caso en discusión.

Como consecuencia de la hipercalcemia sostenida suele haber manifestaciones renales (nefrolitiasis, nefrocalcinosis), alteraciones gastrointestinales (vómitos, diarrea y úlcera péptica), pancreatitis, fatiga, mialgias y trastornos psiquiátricos, así como también manifestaciones esqueléticas propias del hiperparatiroidismo primario como fracturas patológicas o tumores pardos.¹¹ La fatiga, mialgias y diarrea fueron el motivo de internación del paciente presentado y se interpretaron secundarias a hipercalcemia detectada en el control de laboratorio de ingreso. Los estudios complementarios confirmaron la presencia de litiasis renal y manifestaciones esqueléticas compatibles con hiperparatiroidismo primario.

La presencia de niveles muy elevados de calcemia (>14 mg/dl), PTH (3-10 veces su valor normal) y masa cervical palpable constituyen elementos clínicos y bioquímicos de alta sospecha para esta neoplasia. Los niveles de PTH elevados más de 10 veces su valor constituyen un valor predictivo positivo del 81% para el diagnóstico de CP.¹⁰

El aumento de PTH y la calcemia se asocian a marcadores de remodelado óseo

elevados (fosfatasa alcalina, fosfatasa ósea y beta-crosslaps). También ha sido descripto aumento concomitante de los niveles séricos de subunidades α y β de la hCG. Todos estos hallazgos estaban presentes en el caso en discusión y deben tenerse en cuenta como predictores de hiperparatiroidismo primario por CP para orientar el abordaje diagnóstico y el tratamiento adecuado.

Ante la sospecha de un CP se debe priorizar su tratamiento quirúrgico para lo cual son de suma importancia los estudios de imágenes que permitan la localización del tumor.³

La ecografía de cuello y el centellograma con sestamibi (TC-99) son estudios de primera línea. Las glándulas paratiroides presentan algunas dificultades para el estudio ecográfico, tanto por su composición, que las hace similares a la grasa que las rodea, como por su tamaño y gran variabilidad en la disposición anatómica habitual que, en conjunto, hace difícil su individualización por este método cuando no presentan patología. Si son patológicas suelen observarse y, por tal motivo, más del 60% de la patología paratiroidea se localiza con operador avezado.

La sensibilidad del método en la localización de patología paratiroidea es de 74 a 89% y disminuye cuando se trata de localizaciones ectópicas, más aún si son mediastinales por ser una topografía de difícil acceso para este método. Los adenomas paratiroides pueden presentarse como imágenes entre 1 y 1,5 cm, ovaladas o en forma de "lágrima", de aspecto sólido por el aumento de la celularidad, e hipoeoicas en relación con el tejido graso. La mayoría son homogéneos y en un 2% se observa degeneración quística. Raramente pueden encontrarse calcificaciones en su interior. Los adenomas menores de 5 mm son difíciles de individualizar por su ecoestructura similar a los tejidos que los rodean. Estos factores hacen que el rendimiento sea variable en diferentes estudios. Los carcinomas paratiroides suelen medir más de 2 cm y, si bien su ecoestructura puede ser heterogénea, de



bordes poco definidos, con calcificaciones o cambios quísticos, no pueden diferenciarse de los adenomas por ecografía. La evidencia de invasión de planos adyacentes es otro dato que sugiere malignidad, pero no es un hallazgo frecuente. En ambos casos pueden tener ubicaciones menos frecuentes como la retrotraqueal/retroesofágica, mediastínica, intratiroidea y de la vaina carotídea.

El uso de la ecografía para la evaluación de la patología paratiroidea es un método no invasivo y económico que aporta datos de localización o posibilidad de biopsia percutánea guiada, pero que requiere la experiencia del examinador y el uso de equipamiento de calidad.^{12,13}

La gammagrafía con sestamibi aumenta la sensibilidad a 87% y la especificidad a 92% en la localización de paratiroides patológicas aportando datos funcionales, lo cual disminuye los falsos negativos, en combinación con ecografía. Dos estudios por imágenes preoperatorios concordantes pueden llevar a una localización exitosa en el 79 al 89% de los casos.

Cuando los métodos de menor complejidad no logran localizar glándulas patológicas, pueden sumarse otros estudios de mayor complejidad, en particular si se sospecha localización no habitual o persistencia de enfermedad. El uso combinado de la ecografía con gammagrafía/SPECT TC o resonancia magnética nuclear (RMN) aumenta el rendimiento de las imágenes para la localización. La PET TC-FDG (tomografía por emisión de positrones con fluorodesoxiglucosa) y la 18F-colina PET TC pueden ser utilizadas adicionalmente cuando los estudios de menor complejidad no brindan información suficiente de localización. Además, pueden aportar datos sobre invasión local, detectar lesiones metastásicas o localizaciones ectópicas de tejido paratiroideo.^{14,15}

En relación con la 18F-colina PET TC para el estudio de la patología paratiroidea persistente/recurrente, se ofrecen datos comparativos sobre su rendimiento indicando que

la 18F-colina PET TC detectó un 83,33% de los casos, la ecografía cervical un 25% y la tomografía computarizada por emisión de fotón único (SPECT) y la RMN un 40%.¹⁴ El uso de este método se reserva para casos no concluyentes o no diagnósticos con estudios iniciales por los métodos convencionales de diagnóstico por imágenes en patología paratiroidea.

En nuestro paciente la presentación clínica, bioquímica e imagenológica de la gammagrafía y las características ecográficas fueron altamente sospechosas de CP. No fue necesario recurrir en este caso a estudios de localización más complejos. La presencia de un equipo multidisciplinario y un ecografista avezado permitieron también abordar la lesión por punción aspirativa con aguja fina con precisión, confirmando presencia de células paratiroides y altas concentraciones de PTH en el lavado de aguja.

Aspectos anatomopatológicos

La punción-aspiración con aguja fina (PAAF) no puede distinguir de manera fiable la patología paratiroidea benigna de la maligna, y, debido al riesgo potencial que puede presentarse de siembra y diseminación, algunos expertos consideran que debería evitarse.^{15,16}

Sin embargo, ya que la diseminación puede ser extremadamente baja, si hay dudas sobre la etiología de la lesión, proponen que la PAAF sería de utilidad para la identificación de tejido paratiroideo, mediante la citología y la medición de PTH en el líquido de punción.

En cuanto al aspecto anatomopatológico, los carcinomas paratiroides se originan habitualmente de las células principales. Presentan cierta heterogeneidad en su presentación macroscópica, pero en general tienden a ser tumores grandes y variablemente encapsulados, con un rango de peso de 1,5-50 gramos. En la microscopia son neoplasias lobuladas con tractos de tejido fibroso denso interpuesto que infiltran la cápsula tumoral.¹⁷

La mayoría se componen por células

principales uniformes con leve a moderada atipia y presencia de macronúcleos pudiendo observarse áreas de necrosis. Las características que confirman carcinoma paratiroideo son:

- 1) Invasión a estructuras adyacentes como la tiroides y tejidos blandos cervicales.
- 2) Invasión linfovascular
- 3) Invasión perineural

La inmunohistoquímica (IHQ) para las proteínas parafibromina, PGP9.5 (*Protein Gene 9.5 Product*), galectina-3 y el Ki67 son otros datos que orientan al diagnóstico de no ser concluyente la microscopia.¹⁶⁻¹⁸

La mutación inactivante del gen HRPT2 que codifica la proteína de la parafibromina se traduce en una disminución de la inmunomarcación por IHQ para esta proteína. La sensibilidad y especificidad de la correlación entre malignidad y disminución o ausencia de la expresión nuclear de la parafibromina es del 67% y 100%, respectivamente. Es importante destacar que –si bien la pérdida de expresión es significativamente mayor en el caso de los carcinomas paratiroides– también se observa en menor medida en adenomas paratiroides atípicos, adenomas paratiroides e hiperplasias. Un estudio demostró que la pérdida de su expresión combinada con la presencia de la proteína PGP9.5 aumenta la presunción de malignidad.^{5,7} En relación con la galectina-3, un aumento de expresión se ha relacionado con adenoma, adenoma atípico y carcinoma de paratiroides.^{8,19,20}

Un índice de proliferación celular mayor del 5%, evaluado por el marcador Ki67, se asocia a un mayor riesgo de enfermedad maligna y recurrencia.

Todos los marcadores mencionados anteriormente, si bien no son patognómicos, pueden resultar de utilidad para el diagnóstico de adenoma vs. carcinoma, en presencia de hallazgos histológicos no concluyentes. En el caso presentado, los hallazgos anatómopatológicos (invasión linfovascular y de glándula tiroides) no mostraron controversia

para el diagnóstico de carcinoma paratiroideo y confirmaron la sospecha clínico/bioquímica prequirúrgica. Si bien los signos clínicos y bioquímicos orientan la decisión y conducta quirúrgica, el diagnóstico de certeza es anatómopatológico. Aun así, existen casos en los que el diagnóstico definitivo fue establecido por enfermedad recurrente o metastásica.

Aspectos quirúrgicos

Aunque el CP está caracterizado por altos niveles séricos de calcio iónico y PTH, el desafío clínico-quirúrgico consiste en distinguir el cáncer de otras entidades más comunes como el adenoma o la hiperplasia de paratiroides, ya que estos no tienen características clínicas, bioquímicas ni radiológicas específicas. De hecho, el diagnóstico de malignidad es posoperatorio y, en ocasiones, posterior a la recurrencia.³

La resección quirúrgica completa es el único tratamiento curativo conocido para el CP. La mejor oportunidad se alcanza con una resección completa y con márgenes libres en la primera cirugía. Con la intención de evitar las recurrencias locales, el procedimiento de referencia (“gold standard”) es remover la lesión en bloque del lóbulo tiroideo homolateral y las estructuras adyacentes que estuvieran involucradas, con cuidado de no diseminar células tumorales en el campo quirúrgico.^{5,17,19}

El abordaje quirúrgico adecuado depende de la sospecha previa de CP. Si no se sospecha esta patología, el gesto quirúrgico habitualmente empleado es la resección local simple con riesgo de recurrencia o persistencia de enfermedad. Si el diagnóstico de CP no fue sospechado previamente, pero el cirujano encuentra en el acto operatorio signos que le hacen sospechar esta patología, debe realizar una resección en bloque de los tejidos involucrados, tratando de evitar la rotura de la cápsula tumoral.

Cerca de un tercio de los CP no presentan adherencias, por lo cual el diagnóstico oncológico no puede conocerse hasta después



de la cirugía. Para estos pacientes, a los cuales no se les realizó una resección en bloque, una segunda cirugía podría ofrecerles una chance de curación. Sin embargo, el beneficio de esta cirugía adicional está poco claro en los pacientes con una resección completa inicial.

En lo que respecta al manejo de los ganglios linfáticos, si hay evidencia de compromiso ganglionar, deben ser removidos, pero no hay consenso con respecto a los vaciamientos ganglionares profilácticos. La incidencia de compromiso ganglionar locorregional en el diagnóstico temprano varía ampliamente, con un rango entre 6,5 y 32%. Algunos autores aconsejan la disección rutinaria del compartimento central (Nivel VI) como cirugía habitual del CP, pero no hay evidencias de que la disección profiláctica del nivel VI mejore la tasa de supervivencia. Otros autores sugieren que el vaciamiento central debería realizarse únicamente ante la evidencia de compromiso ganglionar, para evitar morbilidades innecesarias.^{5,6}

Manejo posquirúrgico inmediato (*hungry bone*)

En los pacientes operados, la resorción ósea inducida por la PTH disminuye luego de la paratiroidectomía, mientras que la actividad osteoblástica persiste.^{21,22} El desequilibrio entre la formación y la resorción luego del descenso brusco de la PTH produce un aumento de la captación ósea de calcio, fósforo y magnesio que determina el síndrome del hueso hambriento (SHH) o *hungry bone*.²³

El SHH se caracteriza por presentar descenso de la calcemia (<7,5-8,5 mg/dl) con respecto al valor basal, la presencia de síntomas y la necesidad de altos requerimientos de calcio intravenoso y/o por vía oral. También pueden producirse hipofosfatemia e hipomagnese-mia. El descenso de la calcemia en el SHH es rápido y puede asociarse a manifestaciones clínicas como parestesias, signos de Schvostek o Trousseau, o bien a complicaciones graves como tetania y convulsiones.^{24,25}

Los factores predictores del SHH tienen relación con la magnitud del hiperparatiroidismo y la gravedad del compromiso óseo. Algunos trabajos consideran también factores predictores como la edad de 45 años o menor, los niveles elevados de PTH y fosfatasa alcalina prequirúrgicos, la presencia de resorción subperióstica y el mayor tamaño glandular. En cuanto a los valores de calcemia preoperatoria es un dato controvertido.²⁵ En el caso presentado, los niveles prequirúrgicos de PTH y el descenso brusco de 7 puntos de la calcemia en el POP inmediato fueron predictores para el inicio del tratamiento pertinente con aporte de gluconato de calcio intravenoso concomitante a carbonato de calcio, magnesio y calcitriol vía oral previos a la aparición de síntomas.

Pronóstico

Entre el 40 y 60% de los pacientes con diagnóstico de carcinoma recurre en un lapso de 2 a 5 años después de la cirugía. La localización más común de recurrencia es locorregional, ya sea en los tejidos del cuello o los ganglios linfáticos cervicales. Un 25% puede presentar metástasis a distancia; los órganos más frecuentes son pulmón, hígado y hueso. Se estima una sobrevida a los 5 años del 85,5% que desciende al 50% a los 10 años.¹

Cuando el tumor ya no es susceptible de intervención quirúrgica, el tratamiento se centra en el control de la hipercalcemia con tratamiento médico para el cual los fármacos de elección son bifosfonatos (contraindicados en leucopenia y $Cl\ Cr < 40\ ml/min$), denosumab o agentes calcimiméticos como el cinacalcet.¹¹

La radioterapia pareciera tener un rol en el tratamiento adyuvante de pacientes que tienen ausencia de márgenes libres de enfermedad en la pieza quirúrgica luego de la resección en bloque o presencia de compromiso ganglionar.^{20,26}

La radioterapia externa tradicionalmente no ha demostrado ser eficaz en la sobrevida del paciente. Sin embargo, en pacientes en

quienes –luego de repetidas resecciones quirúrgicas– persisten los CP localmente invasivos, lesiones residuales o después de múltiples recurrencias, tendría un rol como terapia paliativa.^{26,27}

En cuanto a la quimioterapia, no se demostró que fuera eficaz.^{20,27,28} Sin embargo, el uso del inhibidor de multiquinasa sorafenif resultó eficaz en cuanto a la normalización de la calcemia y PTH, disminución del tamaño de las metástasis y detención de la progresión de la enfermedad.²⁰

Conclusiones

El CP es una causa poco frecuente de hiperparatiroidismo primario que debe sospecharse ante la presencia de tumor cervical palpable en concomitancia con altos niveles de calcemia y PTH. En el caso de nuestro paciente, es evidente la presencia de valores francamente elevados de calcemia y PTH, los cuales se encuentran asociados, pero no son predictores absolutos de CP como lo establece la literatura.^{8,16,20}

La hipercalcemia es la principal causa de morbimortalidad en estos pacientes, lo cual se ve reflejado en este caso al analizar los principales sitios de impacto. A nivel renal se observa la presencia de un lito en riñón izquierdo, hipercalciuria y el deterioro de la función renal; mientras que a nivel óseo se pone de manifiesto en la Rx y TC de cráneo, el aspecto en sal y pimienta asociado a engrosamiento del díploe, y en los cuerpos vertebrales se evidencia el adelgazamiento de la cortical y la alteración del hueso trabecular.^{8,16,20}

Según datos reflejados en la literatura y observados en nuestro caso, los dosajes de sub β hCG se encontraban elevados antes del tratamiento quirúrgico, pero luego de él dichos niveles han disminuido, lo cual podría deberse a que el tejido paratiroideo podría ser productor de sub α y β hCG; estos valores más altos son los observados en el CP respecto de la patología paratiroidea benigna.²⁸

Otro punto para tener en cuenta es el tamaño tumoral mayor de 3 cm informado en la AP diferida. Si bien hay trabajos que indican que una medida mayor de 3 cm es predictora de carcinoma, hay otras publicaciones que no encuentran diferencias significativas en cuanto a malignidad o benignidad cuando el tamaño es mayor o menor de 3 cm.^{1,20}

Por lo tanto, concluimos que, a pesar de que los valores de calcemia y PTH elevados, los dosajes de sub β hCG y el tamaño de masa cervical son orientativos del diagnóstico de carcinoma, el resultado definitivo será provisto luego de la cirugía con el resultado de la anatomía patológica.^{8,16,20}

Es de suma importancia –de ser posible– el abordaje interdisciplinario del paciente que permitirá tomar decisiones en tiempo y forma desde el diagnóstico, localización, tratamiento, manejo posoperatorio inmediato y seguimiento a largo plazo.

Conflicto de intereses: los autores declaran no tener conflicto de intereses.

Recibido: mayo 2021

Aceptado: septiembre 2021



Referencias

1. Del Bosque-Méndez J, Soto-Becerril O, Hernández-Abarca E, et al. Cáncer de Paratiroides. *Rev Hosp Jua Mex* 2018; 85(3):168-72
2. Wei C, Harari A. Parathyroid Carcinoma: Update and guidelines for management. *Curr Treat Options Oncol* 2012; 13(1):11-23
3. Stanka Kirigin Bilos L, Pavlovic D, Kellar F. Parathyroid Carcinoma: a diagnostic and treatment challenge. Association for Endocrine Oncology and Metabolism. September 15th 2016.
4. Le Collen L, Barraud S, Braconnier A, et al. A large extended family with hyperparathyroidism-jaw tumor syndrome due to deletion of the third exon of CDC73: clinical and molecular features. *Endocrine* 2021;73:693-701.
5. Okamoto T, Iihara M, Obara T, Tsukada T. Parathyroid carcinoma: etiology, diagnosis, and treatment. *World J Surgery* 2009;33(11):2343-54.
6. Rosai J. Parathyroid glands. In: Rosai J. Rosai and Ackerman's Surgical Pathology. 9th ed. New York: Mosby. 2004. pp.595-619.
7. Campbell LK, Thomas JR, Lamps LW, Brunce MD, Smoller BR, Folpe A. Protein Gene Product 9.5 (PGP 9.5) Is Not a Specific Marker of Neural and Nerve Sheath Tumors: An Immunohistochemical Study of 95 Mesenchymal Neoplasms. *Modern Pathology* 2003; 16: 963-9.
8. Turan P, Johnson S, 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.
9. Panya C, Uzilov AV, Bellizi J, et al. Genomic Profiling Reveals Mutational Landscape in Parathyroid Carcinomas. *JCI Insight* 2017;2:e92061 1-14.
10. Valenzuela M.J, Encalada C, Gerasch T, Brenet R, Acuña S. Parathyroid cancer and hypercalcemia difficult to manage. A diagnostic challenge. *Rev Chil End Diab* 2019;12(4): 205-7
11. Lumachi F, Basso S, Basso U. Parathyroid Cancer: Etiology, Clinical Presentation and Treatment. *Anticancer Res* 2006;26:4803-8.
12. Rumack CM, Charboneau JW, Levine D. Diagnóstico en ecografía. 4-ª ed. Madrid: Marbán; 2014. Capítulo 19, pp. 671-89.
13. Mohebati A, Shaha AR, DeLellis RA. Tumors of the Parathyroid Gland. Localizing studies. Armed Forces Institute of Pathology. 1993. Atlas of Tumor Pathology. 3rd series, fascicle 6.
14. Collaud C y col. Uso de la 18F-colina PET TC en hiperparatiroidismo primario persistente/recurrente. *Actual Osteol* 2019;15(1):11-9.
15. Hirokawa M, Suzuki A, Higuchi M, et al. Histological alterations following fine-needle aspiration for parathyroid adenoma: Incidence and diagnostic problems. *Pathol Int* 2021;71:400-5
16. Ferraro V, Sgaramella L, Di Meo G, et al. Current concepts in parathyroid carcinoma: a single centre experience. *BMC Endocr Disord* 2019;19(Suppl 1):46.
17. Seethala R. R, Virji MA, Ogilvie JB. Pathology of the parathyroid glands. In: Barnes L (ed). Surgical Pathology of the Head and Neck. Vol III. New York: Informa Health Care. 2009. Pp.1429-72.
18. Carlson D. Parathyroid Pathology: Hyperparathyroidism and Parathyroid Tumors. *Arch Pathol Lab Med* 2010;134 (11):1639-44.
19. Machado M, Wilhelm S. Parathyroid Cancer: A review. *Cancers* 2019; 11:1676. doi 10.3390.
20. Drnovsek M, Ercolano M, Rubin Z y col. Carcinoma y adenoma atípico de paratiroides: Datos nacionales. *Rev Argent Endocrinol Metab* 2020;57:12-9.
21. Bhattacharyya A, Buckler HM, New JP. Hungry Bone Syndrome-Revisited. *J R Coll Physicians Edinb* 2002;32:83-6.
22. Angeli A, Dovic A. The hungry bone:

- expected and unexpected. *Ann Ital Med Int* 2004;19:4-6.
23. Ghilardi G, De Pasquale L. Hungry bone syndrome after parathyroidectomy for primary hyperthyroidism. *Surgery Curr Res* 2014; 4:2.
 24. Witteveen JE, Van Thiel S, Romijn JA, Hamdy N. 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: R45-R53.
 25. Crucelegue S, Rosa Diez G, Serra D, Ortiz M, Diehl M. Síndrome de hueso hambriento asociado al hiperparatiroidismo secundario en la enfermedad renal crónica. *Actual Osteol* 2014;10(1):11-9.
 26. Apaydin T, Yavuz D. Seven cases of parathyroid carcinoma and review of the literature. Teaching case presentations. *Hellenic Endocrine Society* 2020.
 27. Limberg J, Stefanova D, Ullmann T, et al. The Use and Benefit of Adjuvant radiotherapy in Parathyroid Carcinoma: A National Cancer Database Analysis. *Ann Surg Oncol* 2021;28:502-11.
 28. Stock JL, Weintraub BD, Rosen SW, Aurbach GC, Spiegel AM, Marx SJ. Human Chorionic Gonadotropin Subunit Measurement in Primary Hyperparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 1982; 54: 57.
-