

# Asociación sincrónica de carcinoma de paratiroides con tumor pardo mandibular y carcinoma papilar de tiroides

Jaime Alonso Reséndiz-Colosia, Sergio Arturo Rodríguez-Cuevas, Sinuhé Barroso-Bravo, José Francisco Gallegos-Hernández, Martín Hernández-San Juan, Fernando Gómez-Acosta

## Resumen

**Introducción:** Los nódulos tiroideos en pacientes con hiperparatiroidismo primario son frecuentes, pero la asociación sincrónica de carcinoma de paratiroides y carcinoma papilar de tiroides es un evento poco común.

**Caso clínico:** Paciente de 42 años de edad con tumor en región mandibular derecha y nódulo en la cara anterior de cuello que dependía del lóbulo derecho de tiroides. La biopsia por aspiración de la lesión en cavidad oral indicó lesión de células gigantes. Se identificó hipercalcemia severa (16.5 mg/dl), hipofosfatemia (1.8 mg/dl), elevación de fosfatasa alcalina tres veces superior al límite normal y severa elevación de paratohormona. Durante la cirugía se encontró tumor de la glándula paratiroides inferior derecha adherido firmemente a nódulo del lóbulo derecho de la glándula tiroideas. Se realizó tiroidectomía total en bloque con la lesión de paratiroides y disección de nivel central (nível VI). El informe histológico confirmó carcinoma de paratiroides y carcinoma papilar de tiroides. Después de la cirugía se corroboró la normalización de los valores bioquímicos y progresiva regresión espontánea del tumor mandibular.

**Conclusiones:** Los tumores pardos son histológicamente y radiológicamente indistinguibles de otras lesiones óseas de células gigantes. El diagnóstico definitivo solo es posible al evaluar los hallazgos clínicos, radiológicos y bioquímicos de manera sistemática. El carcinoma de la glándula paratiroides representa un reto diagnóstico; no obstante, sospechar de un tumor maligno antes o durante la cirugía es el primer paso para lograr un adecuado control de la enfermedad.

**Palabras clave:** Hiperparatiroidismo primario, carcinoma de paratiroides, osteítis fibrosa quística, tumor pardo.

## Summary

**Background:** Thyroid nodules in patients with primary hyperparathyroidism are frequent, but synchronous association of parathyroid carcinoma and papillary thyroid carcinoma is an uncommon event.

**Clinical case:** We report the case of a 42-year-old patient who presented with a tumor in the mandible and a nodule in the anterior side of the neck dependent on the right lobe of the thyroid. Aspiration biopsy of the lesion in the oral cavity reported a giant-cell lesion. Severe hypercalcemia (16.5 mg/dl), hypophosphatemia (1.8 mg/dl), alkaline phosphatase elevation three times the upper normal limit, and severe elevation of serum parathyroid hormone were detected. During surgery we located a tumor of the inferior right parathyroid gland with firm adherence to another nodule of the right lobe of the thyroid gland. Total thyroidectomy was carried out en bloc with the parathyroid lesion and dissection of the central level (level VI). Histological report confirmed parathyroid carcinoma and papillary carcinoma of the thyroid. After surgery, we corroborated normalization of biochemical values and a progressive spontaneous regression of mandibular tumor.

**Conclusions:** Brown tumors are histologically and radiologically indistinguishable from other giant-cell-containing lesions. Definitive diagnosis is possible only by comparative evaluation of clinical, radiological, and biochemical findings. Parathyroid carcinoma represents a diagnostic challenge; nonetheless, to conclude with clinical suspicion of a malignant tumor after or during surgery is the first step toward achieving appropriate disease control.

**Key words:** Primary hyperparathyroidism, parathyroid carcinoma, osteitis fibrosa cystica, brown tumor.

Servicio de Tumores de Cabeza, Cuello y Piel, Hospital de Oncología, Centro Médico Nacional Siglo XXI, Instituto Mexicano del Seguro Social, México, D. F.

### Solicitud de sobretiros:

Jaime Alonso Reséndiz-Colosia, Centro Médico Nacional Siglo XXI, Hospital de Oncología, Servicio de Tumores de Cabeza, Cuello y Piel, Av. Cuauhtémoc 330, Col. Doctores, Del. Cuauhtémoc, 06725 México, D. F. Tel.: (55) 5627 6900, extensión 22670.

Fax: (55) 5575 3714.

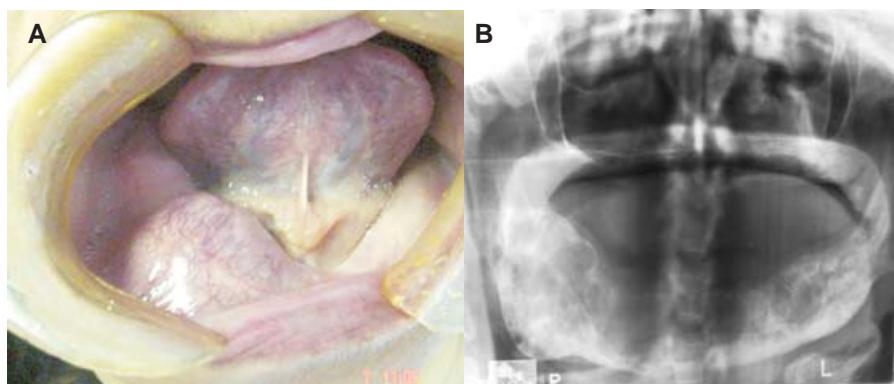
E-mail: resendizjaime@aol.com

Recibido para publicación: 03-05-2007

Aceptado para publicación: 17-07-2007

## Introducción

La patología tiroidea concomitante con hiperparatiroidismo primario no es infrecuente.<sup>1</sup> En estos pacientes la posibilidad de identificar enfermedad nodular en tiroides en la evaluación clínica inicial o durante la exploración quirúrgica se ha informado entre 20 y 60 %.<sup>2</sup> Sin embargo, la ocurrencia simultánea de carcinoma de glándula paratiroides y de glándula tiroideas es inusitada.<sup>1,3</sup> El carcinoma de glándula paratiroides es una enfermedad poco común. De 1985 a 1995, el Registro Nacional del Cáncer en Estados Unidos informó de 286 casos.<sup>4</sup>



**Figura 1.** A) Tumor pardo en la rama horizontal derecha de la mandíbula. B) La ortopantomografía muestra varias lesiones líticas en el espesor de la mandíbula. La lesión de la rama derecha tiene un aspecto expansivo y multilocular.

En la actualidad en los países desarrollados la cuantificación del nivel de calcio sérico es rutinaria en pacientes que por algún motivo buscan atención médica. De aquí que por lo general el hiperparatiroidismo primario sea identificado incidentalmente en el curso de un examen sanguíneo rutinario. En estos países, el hiperparatiroidismo primario sintomático con afección esquelética (osteitis fibrosa quística), renal (nefrolitiasis) o alteraciones neuromusculares es cada vez menos frecuente.<sup>5</sup> Más de 75 % de los pacientes no tiene síntomas o signos atribuibles a esta enfermedad.<sup>5</sup> Sin embargo, en algunos países las manifestaciones clásicas, como la osteitis fibrosa quística, siguen dominando la presentación del hiperparatiroidismo primario.<sup>6,7</sup> La osteitis fibrosa quística se caracteriza por resorción subperióstica de las falanges, cráneo y huesos largos, osteopenia difusa y aparición de tumores pardos.<sup>8</sup> Los tumores pardos son más comunes en tibia, fémur, costillas y huesos pélvicos, pero en la región maxilofacial son infrecuentes y su manejo después de la paratiroidectomía es controversial.<sup>9-11</sup>

Reseñamos un caso de carcinoma de glándula paratiroides concomitante con carcinoma papilar de la glándula tiroides en una paciente que presentó las manifestaciones más severas del hiperparatiroidismo primario, y en quien el tumor pardo de la mandíbula involucionó completamente de manera espontánea tiempo después de la paratiroidectomía.

## Caso clínico

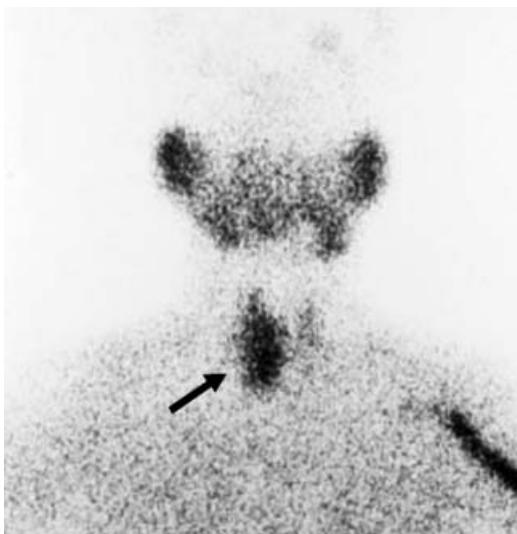
Mujer de 41 años de edad canalizada al Departamento de Tumores de Cabeza y Cuello del Hospital de Oncología, Centro Médico Nacional Siglo XXI, debido a tumor mandibular derecho detectado 16 meses antes; el tumor había tenido un crecimiento lento y prácticamente asintomático. En cambio, durante los últimos 24 meses la paciente había presentado dolor óseo generalizado y fatiga intensa. Dos meses antes del envío al Hospital de

Oncología había notado hematuria macroscópica ocasional. En la exploración física se identificó tumor en la rama horizontal derecha de la mandíbula, cubierto por mucosa intacta y prácticamente normal (figura 1). En la cara anterior de cuello se palpaba una lesión nodular de 4 cm a la derecha de la línea media, al parecer dependiente del lóbulo derecho de la glándula tiroides, bien delimitada; no se palparon adenopatías regionales.

Se realizó biopsia del tumor de la cavidad oral por aspiración con aguja fina; el reporte fue lesión de células gigantes. En la ortopantomografía eran notorias varias lesiones líticas, la más evidente localizada en la rama horizontal derecha de la mandíbula (figura 1). La serie ósea mostró múltiples lesiones líticas en cráneo con imagen en “sal y pimienta”, y aunque fue evidente osteopenia severa no se encontraron otras lesiones en los huesos largos. En la tomografía computarizada de cuello se observaron dos lesiones tumorales paratraqueales derechas bien delimitadas que desplazaban ligeramente la tráquea y el esófago cervical a la izquierda, sin infiltrarlos (figura 2). La gammagrafía con



**Figura 2.** Es posible apreciar dos lesiones tumorales que desplazan ligeramente la tráquea y el esófago a la izquierda.



**Figura 3.** Gammagrafía con  $^{99m}\text{Tc}$ -MIBI. Lesión hipercaptante (flecha) en la topografía del lóbulo derecho de la glándula tiroideas. Esta zona anormal persistió en las imágenes tardías.

$^{99m}\text{Tc}$ -MIBI mostró una zona de concentración anormal en la región inferior del lóbulo derecho de la glándula tiroideas que persistía en las imágenes tardías (figura 3). La urografía excretora indicó nefrocalcrosis bilateral de predominio izquierdo (figura 4).

El perfil hematológico y bioquímico indicó hemoglobina de 12.0 g/dl (11.7-18 g/dl), urea de 30 mg/dl (17-56 mg/dl) y creatinina de 1.4 mg/dl (0.8-1.4 mg/dl). La cuantificación de proteínas totales fue de 7.3 g/dl (6.4-8.3 g/dl), con albúmina de 4.5 g/dl (3.9-5 g/dl). El perfil óseo reveló marcada hipercalcemia con 16.5 mg/dl (8.4-10.2 mg/dl), hipofosfatemia de 1.8 mg/dl (2.7-4.5 mg/dl) y elevación de fosfatasa alcalina con 384 UI/l (35-110 UI/l). La determinación de paratohormona fue de 1361 pg/ml (7-53 pg/ml). Las pruebas de función tiroidea indicaron valores en parámetros normales. En cambio, la tiroglobulina se encontró ligeramente elevada, de 86.13 ng/ml (0.10-56 ng/ml).

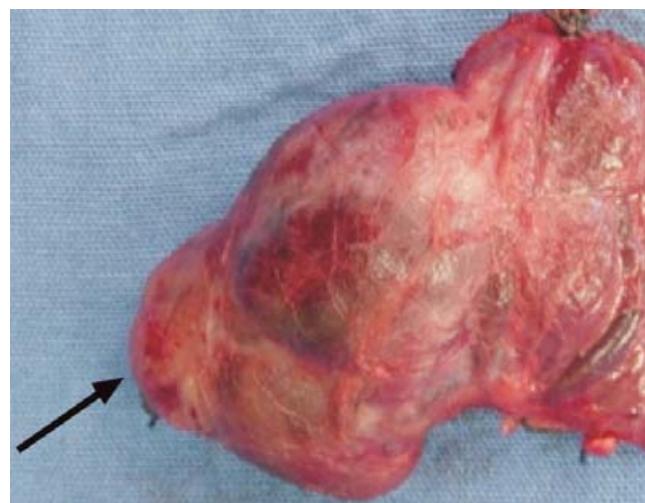
La paciente fue hospitalizada y se inició hiperhidratación intravenosa y furosemide a razón de 40 mg por día con la finalidad de disminuir el calcio sérico. Fue sometida a intervención quirúrgica donde se corroboró tumor dependiente de lóbulo derecho de la glándula tiroideas de  $5 \times 3$  cm, en íntimo contacto con tumor dependiente de la glándula paratiroides inferior derecha de 2 cm (figura 5). Se realizó tiroidectomía total en bloque con paratiroidectomía inferior derecha y disección ganglionar de nivel central (nivel VI). Las tres glándulas paratiroides restantes presentaron aspecto macroscópico normal. La evaluación histológica de la lesión de la glándula paratiroides indicó neoplasia bien circunscrita rodeada de una cápsula gruesa, en cuyo espesor se encontraron dos vasos permeados por émbolos neoplásicos y se contaron de 1 a 3 figuras mitóticas por 10 campos. El resultado histopatológico definitivo confirmó carcinoma papilar de glándula tiroideas de 1.8 cm de diámetro mayor, con patrón



**Figura 4.** Urografía excretora con nefrocalcrosis bilateral. El sistema pielocalicial izquierdo presenta ligera dilatación.

clásico sin invasión o ruptura capsular, carcinoma de glándula paratiroides con invasión vascular y cinco ganglios linfáticos con hiperplasia. El carcinoma papilar de tiroideas se clasificó en etapa I (T1 N0 M0) y como lesión de bajo riesgo ya que obtuvo una calificación de 3.9 puntos en el sistema de MACIS.

A las 24 horas de la cirugía, el calcio sérico total disminuyó a 10.9 mg/dl y al tercer día había bajado a 7.3 mg/dl. Aunque no habían datos clínicos evidentes de hipocalcemia, se decidió iniciar 1 g de carbonato de calcio cada ocho horas y 0.25 µg de vitamina D<sub>3</sub> (calcitriol) cada 24 horas. La paciente fue egresada



**Figura 5.** El tumor de la glándula paratiroides inferior derecha (flecha) se adhiere firmemente al tumor del lóbulo derecho de la glándula tiroideas.

a su domicilio al quinto día de la cirugía. Se mantuvo con suplementos de carbonato de calcio y calcitriol por 12 meses. El tumor mandibular involucionó espontáneamente en forma paulatina; la lesión había desaparecido completamente 13 meses después de la cirugía. De igual manera, la fatiga y el dolor óseo desaparecieron progresivamente. A los 30 días de la cirugía, la fosfatasa alcalina se había elevado a 595 UI/l, pero fue reduciéndose hasta alcanzar 70 UI/l. El nivel de fósforo sérico se normalizó a los siete días de la cirugía y su valor al momento de este informe era de 3.3 mg/dl. Cuatro años después de la cirugía, el nivel de tiroglobulina estaba dentro de los límites normales (7 ng/ml), los estudios de gabinete habían descartado enfermedad a distancia, no había recurrencia tumoral y el nivel de calcio sérico total se mantenía en límites normales.

## Discusión

El hiperparatiroidismo primario es causado por una secreción excesiva y regulación incompleta de paratohormona por una o más de las cuatro glándulas paratiroides. En 80 a 85 % de los casos se debe a un adenoma de paratiroides y en 15 a 20 % a enfermedad multiglandular;<sup>6</sup> el carcinoma de glándula paratiroides es responsable de menos de 2 %.<sup>1,3,5,12-14</sup>

Los pacientes con hiperparatiroidismo primario contemporáneo rara vez presentan las manifestaciones clásicas de la enfermedad. Los tumores pardos son excepcionales en los países donde se efectúan determinaciones rutinarias de calcio sérico.<sup>5</sup> Estas lesiones se localizan en áreas de intensa resorción ósea y los defectos óseos se repletan con tejido fibroblástico que puede deformar al hueso y simular un proceso neoplásico.<sup>11</sup> El examen histológico puede revelar un estroma fibroblástico denso, con áreas de degeneración quística, osteoide, hemorragia, microfracturas, macrófagos con hemosiderina y células gigantes multinucleadas.<sup>9-11</sup> No obstante, los tumores pardos no presentan características histológicas patognomónicas. Los cambios radiológicos e histológicos asociados pueden ser similares a otras lesiones óseas maxilofaciales.<sup>9</sup> Pueden observarse estas células gigantes en diversas entidades como displasia fibrosa, querubismo, quiste óseo aneurismático, enfermedad de Paget o granuloma reparador.<sup>9-11</sup> El diagnóstico diferencial requiere una minuciosa evaluación. En la mayoría de las ocasiones, la presencia de hipercalcemia, hipofosfatemia, elevación de fosfatasa alcalina y de paratohormona permite establecer el diagnóstico de hiperparatiroidismo.

El tratamiento inicial de los tumores pardos incluye el control del hiperparatiroidismo primario con la resección de la glándula paratiroides enferma. Una vez alcanzado un valor normal de calcio sérico, los tumores pardos generalmente se esclerosan y tienden a involucionar espontáneamente. No obstante, por el largo tiempo que se requiere, sobre todo cuando son tumores voluminosos o sintomáticos, ha sido recomendada la resección quirúrgica.<sup>10,11</sup> En la paciente descrita, el tumor pardo involucionó pro-

gresivamente y luego de 13 meses la lesión era imperceptible. La involución espontánea de la lesión evitó la morbilidad de una eventual remodelación ósea, lo cual de alguna manera puede compensar el tiempo requerido para la resolución de la lesión.

Menos de 3 % de los pacientes con hiperparatiroidismo primario tiene una presentación concomitante con cáncer de tiroides no medular.<sup>15</sup> La asociación sincrónica de carcinoma de glándula paratiroides y carcinoma papilar de tiroides ha sido rara vez registrada. En 2002, Schoretsanitis y colaboradores<sup>3</sup> afirmaron haber reseñado el primer caso en la literatura anglosajona de un paciente con hiperparatiroidismo primario sin historia previa de radioterapia al cuello con carcinoma de glándula paratiroides hiperfuncionante y carcinoma papilar de tiroides concomitantes. Algunos años después, Lin y colaboradores<sup>1</sup> describieron un caso similar en un varón de 38 años con hiperparatiroidismo primario que presentaba osteítis fibrosa quística complicada con fractura de fémur en terreno patológico.

El carcinoma de glándula paratiroides es una neoplasia que puede ser curada quirúrgicamente si el diagnóstico y el tratamiento son correctos.<sup>13</sup> Sospechar un probable carcinoma de glándula paratiroides es el paso más importante para lograr el control oncológico. En ausencia de metástasis no esqueléticas aparentes, el diagnóstico de carcinoma de glándula paratiroides es raro antes de la cirugía. Aunque no hay ningún indicador específico de malignidad, algunas características clínicas y bioquímicas han sido propuestas como posibles predictores preoperatorios del carcinoma de glándula paratiroides. Entre ellas se incluyen osteítis fibrosa quística (especialmente cuando coexiste con manifestaciones renales), tumor de paratiroides voluminoso y clínicamente palpable o valores séricos elevados de paratohormona y de calcio ( $> 14$  mg/dl).<sup>6,13</sup> Sin embargo, ningún criterio diagnóstico preoperatorio es infalible. La ausencia de hipercalcemia severa o de los síntomas severos del hiperparatiroidismo primario no puede excluir al carcinoma de glándula paratiroides.<sup>13</sup> Incluso en ciertas poblaciones algunos autores han demostrado que los pacientes con carcinoma de glándula paratiroides no tienen características clínicas o bioquímicas diferentes a los pacientes con patología paratiroides benigna.<sup>6,13</sup> Durante la cirugía, la presencia de grandes tumores paratiroides de aspecto grisáceo y, principalmente, de infiltración a los músculos adyacentes, lóbulo tiroideo o alguna otra estructura vecina, también han sido características sugerentes de malignidad.<sup>6,13</sup> En este caso, una combinación de diversos factores condujo a resección quirúrgica más extensa. La identificación preoperatoria de patología tiroidea demostrada radiológicamente, los elevados niveles de calcio sérico y de paratohormona, los síntomas severos del hiperparatiroidismo primario, pero, principalmente, los hallazgos operatorios con la firme adherencia del tumor de paratiroides a la glándula tiroideas (figura 5), favorecieron la selección terapéutica.

El cirujano debe siempre tener en mente la posibilidad de carcinoma de glándula paratiroides en todo paciente con hipercalcemia.<sup>13</sup> Es imperativo que el carcinoma de glándula parati-

roides sea identificado antes o durante la cirugía, para de esta manera tratarlo adecuadamente durante la cirugía primaria. La resección quirúrgica radical de un carcinoma de glándula paratiroides en bloque con cualquier estructura vecina infiltrada provee la mejor y quizás la única oportunidad de curación.<sup>6</sup> La recurrencia local ocurre en 30 % de los casos, y una vez instaurada rara vez puede ser erradicada.<sup>13</sup>

## Conclusiones

El informe de este caso resalta la importancia de someter a todo paciente con lesión ósea de células gigantes a una sistemática investigación diagnóstica. El clínico siempre debe tener en mente la posible asociación de las lesiones óseas de células gigantes en la región maxilofacial con el hiperparatiroidismo primario. Después de observar la progresiva disminución del tumor mandibular, se debe adoptar una conducta expectante. La involución completa evita realizar algún procedimiento quirúrgico en este sitio.

Son manifiestas las dificultades asociadas al diagnóstico del carcinoma de glándula paratiroides, donde el cirujano debe tomar una decisión y llevar a cabo un tratamiento ante un eventual cáncer, basado solo en el alto índice de sospecha originado en algunas características clínicas y bioquímicas. Aunque el hiperparatiroidismo primario severamente sintomático, los valores elevados de calcio sérico y de paratohormona son considerados posibles indicadores de carcinoma de glándula paratiroides, estas características también pueden estar presentes en hiperparatiroidismo primario debido a tumores benignos de la glándula paratiroides.

## Referencias

1. Lin SD, Tu ST, Hsu SR, Chang JH, Yang KT, Yang LH. Synchronous parathyroid and papillary thyroid carcinoma. *J Chin Med Assoc* 2005;68:87-91.
2. Bentrem DJ, Angelos P, Talamonti MS, Nayar R. Is preoperative investigation of the thyroid justified in patients undergoing parathyroidectomy for hyperparathyroidism? *Thyroid* 2002;12:1109-1112.
3. Schoretsanitis G, Melissas J, Kafousi M, Karkavitsas N, Tsiftsis DD. Synchronous parathyroid and papillary thyroid carcinoma: a case report. *Am J Otolaryngol* 2002;23:382-385.
4. Hundahl SA, Fleming ID, Fremgen AM, Menck HR. Two hundred eighty-six cases of parathyroid carcinoma treated in the US between 1985 and 1995. A national cancer data report. *Cancer* 1999;86:538-544.
5. Bilezikian JP, Brandi ML, Rubin M, Silverberg SJ. Primary hyperparathyroidism: new concepts in clinical, densitometric and biochemical features. *J Intern Med* 2005;257:6-17.
6. Agarwal G, Prasad K, Kar DK, Krishnani N, Pandey R, Mishra S. Indian primary hyperparathyroidism patients with parathyroid carcinoma do not differ in clinicoinvestigative characteristics from those with benign parathyroid pathology. *World J Surg* 2006;30:732-742.
7. Cheung PS, Boey YH, Wang CC, Ma JT, Lam KS, Young RT. Primary hyperparathyroidism: its clinical pattern and results of surgical treatment in Hong Kong Chinese. *Surgery* 1988;103:558-562.
8. Rubin MR, Livolsi VA, Bandeira F, Caldas G, Bilezikian JP. Tc<sup>99m</sup>-sestamibi uptake in osteitis fibrosa cystica simulating metastatic bone disease. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:5138-5141.
9. Yamazaki H, Ota Y, Aoki T, Karakida K. Brown tumor of the maxilla and mandible: progressive mandibular brown tumor after removal of parathyroid adenoma. *J Oral Maxillofac Surg* 2003;61:719-722.
10. Daniel JS. Primary hyperparathyroidism presenting as a palatal brown tumor. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2004;98:409-413.
11. Lessa MM, Sakae FA, Tsuji RK, Araújo BC, Voegels RL, Butugan O. Brown tumor of the facial bones: case report and literature review. *Ear Nose Throat J* 2005;84:432-434.
12. Dotzenrath C, Goretzki PE, Sarbia M, Cupisti K, Feldkamp J, Röher HD. Parathyroid carcinoma: problems in diagnosis and the need for radical surgery even in recurrent disease. *Eur J Surg Oncol* 2001;27:383-389.
13. Chang YJ, Mittal V, Remine S, Manyam H, Sabir, Richardson T, et al. Correlation between clinical and histological findings in parathyroid tumors suspicious for carcinoma. *Am Surg* 2006;72:419-426.
14. Snell SB, Gaar EE, Stevens SP, Flynn MB. Parathyroid cancer, a continued diagnostic and therapeutic dilemma: report of four cases and review of the literature. *Am Surg* 2003;69:711-716.
15. Leitha T, Staudenherz A. Concomitant hyperparathyroidism and nonmedullary thyroid cancer, with a review of the literature. *Clin Nucl Med* 2003;28:113-117.