

# Paratohormona persistentemente elevada con normocalcemia después de la resección de carcinoma de paratiroides

*Persistently high parathormone with normal calcemia after resection of a parathyroid carcinoma*

Dr. Jaime Alonso Reséndiz-Colosia,<sup>a</sup> Dra. María Elena Medrano-Ortiz de Zarate,<sup>b</sup> Dra. Isabel Alvarado-Cabrero,<sup>c</sup> Dr. Martín Hernández-San Juan,<sup>a</sup> Dr. José Francisco Gallegos-Hernández,<sup>a</sup> Dr. Sergio Arturo Rodríguez-Cuevas<sup>a</sup>

## Resumen

**Objetivo:** Informar la experiencia con una paciente sometida a resección de carcinoma de paratiroides con cifras postoperatorias de paratohormona persistentemente elevadas y normocalcemia.

**Sede:** Hospital de tercer nivel de atención.

**Diseño:** Reporte de caso clínico.

**Descripción del caso:** Femenina de 44 años de edad con diagnóstico inicial de tumor mediastinal. Tenía antecedente de litiasis ureteral e insuficiencia renal. La detección de hipercalcemia grave y la elevación de paratohormona sugirieron el diagnóstico de hiperparatiroidismo. Se realizó resección tumoral sin complicaciones. En el periodo postoperatorio mostró un rápido descenso de los niveles de calcio sérico y ha persistido con valores normales por 2 años. A los 6 meses de la cirugía, los valores de paratohormona habían reducido considerablemente pero aún persistían elevados en relación a los valores de referencia. Se mantuvo en vigilancia y durante los 18 meses posteriores los valores de paratohormona redujeron paulatinamente hasta alcanzar valores prácticamente normales.

**Conclusiones:** Una concentración elevada de paratohormona en el periodo postoperatorio no debe ser confundida con enfermedad persistente mientras que los niveles de calcio sérico sean normales. En la mayoría de los casos, los niveles elevados de paratohormona posteriores a la cirugía no indican un fracaso quirúrgico. Es recomendable

## Abstract

**Objective:** To analyze our experience with a patient subjected to parathyroid carcinoma resection with persistently elevated post-operative parathyroid hormone levels and normocalcemia.

**Setting:** Tertiary-level healthcare hospital.

**Design:** Case report.

**Case report:** Female 44 years of age with initial diagnosis of mediastinal tumor. The patient had antecedents of urethral lithiasis and renal insufficiency. Detection of severe hypercalcemia and parathyroid hormone elevation suggested hyperparathyroidism. We performed tumoral resection by cervicotomy without complications. During the post-operative period, the patient has exhibited rapid descent in serum calcium levels and has persisted with normal serum calcium for 2 years. At 6 months of surgery, parathyroid hormone values had reduced considerably, but remained high in relation to reference values. The patient was maintained under surveillance and after 18 months parathyroid hormone values reduced gradually until reaching almost normal values.

**Discussion:** High-level parathyroid hormone during the post-operative period should not be confused with persistent disease while serum calcium levels are normal. In the majority of cases, high post-operative parathyroid hormone levels do not indicate a surgical failure. It is advisable for these patients to remain under long-term surveillance.

Servicios Tumores de Cabeza, Cuello y Piel,<sup>a</sup> Endocrinología,<sup>b</sup> y de Anatomía Patológica.<sup>c</sup> Departamento de Tumores de Cabeza, Cuello y Piel. Hospital de Oncología Centro Médico Nacional Siglo XXI, IMSS, México, D. F., México.

Recibido para publicación: 20 de junio de 2008

Aceptado para publicación: 10 de septiembre de 2008

Correspondencia: Dr. Jaime Alonso Reséndiz-Colosia.

Av. Cuauhtémoc Núm. 330 Colonia Doctores 06725, México, D. F.

Teléfono: 56 27 79 00 (ext. 22670) fax: 55 75 37 14. E-mail: resendizjaime@aol.com jaimearc@cablevision.net.mx

que estos pacientes se mantengan en vigilancia a largo plazo.

**Palabras clave:** Hiperparatiroidismo primario, carcinoma de paratiroides, paratohormona, normocalcemia.  
**Cir Gen 2008;30:165-169**

**Key words:** Primary hyperparathyroidism, parathyroid carcinoma, parathyroid hormone, normocalcemia.  
**Cir Gen 2008;30:165-169**

## Introducción

El hiperparatiroidismo primario (HPTP) es derivado de la hipersecreción autónoma de una o más glándulas paratiroides que provoca un incremento de los valores de paratohormona (PTH) y del calcio sérico (CaS).<sup>1</sup> El HPTP es causado por un adenoma en 85-90% de los casos, por enfermedad glandular múltiple (hiperplasia) en 10-15% y ocasionalmente (1-4%) puede ser originado por un carcinoma de paratiroides (CP).<sup>2-4</sup> En estas tres instancias anteriores, las manifestaciones clínicas y bioquímicas pueden ser muy similares.<sup>2-4</sup> Debido a la falta de características clínicas específicas, el diagnóstico de CP es difícil de establecer y rara vez es conocido antes o durante la cirugía inicial.<sup>2</sup> El CP debe sospecharse en aquellos pacientes que presenten cifras significativamente elevadas de calcio sérico (> 14 mg/dl) o de paratohormona, que presenten enfermedad ósea generalizada, tumor cervical palpable o infiltración a estructuras adyacentes.<sup>1-4</sup>

La cirugía es considerada el único tratamiento potencialmente curativo.<sup>2-4</sup> Generalmente, la muerte por CP se debe a la hipercalcemia persistente y sus consecuencias metabólicas, como insuficiencia renal, pancreatitis o arritmia cardíaca, más que a la infiltración tumoral directa.<sup>2,4</sup> La curación después de la paratiroidectomía ha sido tradicionalmente evaluada por la medición de los niveles de CaS postoperatorio. Por definición, un procedimiento exitoso debe confirmar no sólo normocalcemia postoperatoria inmediata sino también mantener valores de CaS normales por lo menos 6 meses después de la cirugía.<sup>1,5</sup>

La recurrencia de la enfermedad puede ser identificada por la determinación anormalmente elevada de CaS y de PTH. En pacientes sometidos a paratiroidectomía, las cifras persistentemente altas de PTH con cifras normales de CaS postoperatorio han sido anteriormente reportadas en pacientes con adenoma de paratiroides.<sup>6-9</sup> La incidencia de este fenómeno varía de 8 a 40%, pero su etiología, su significado biológico y su tratamiento aún es controvertido.<sup>10</sup> En pacientes con CP esta condición prácticamente no ha sido reportada.

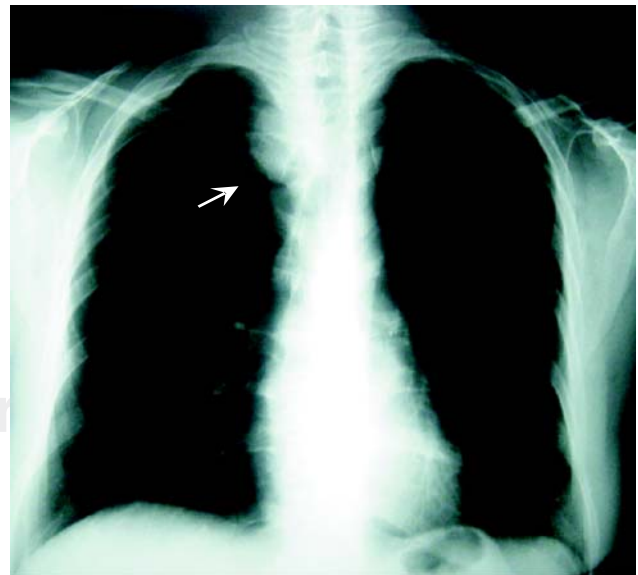
El objetivo de este reporte es informar la experiencia en la recuperación clínica y bioquímica registrada a largo plazo de una paciente con CP, específicamente en relación con las cifras de PTH.

## Presentación del caso

Mujer de 44 años de edad con historia de hipertensión arterial sistémica de larga evolución, litiasis ureteral de repetición durante 10 años e insuficiencia renal crónica

diagnosticada 3 años atrás. Desde hacía 18 meses había presentado fatiga extrema y dolor osteoarticular progresivo que impedían la deambulacion normal y le obligaban a mantenerse postrada en cama durante la mayor parte del día. Durante el curso de una evaluación médica se detecta en una telerradiografía de tórax la presencia de un tumor mediastinal (**Figura 1**). Por tal motivo se decidió enviar a nuestra unidad para su tratamiento. A su ingreso la exploración física fue prácticamente normal, no había lesión tumoral palpable en el cuello. El perfil hematológico y bioquímico demostró anemia severa con hemoglobina de 7.1 g/dl (11.7 – 18 g/dl), proteínas totales de 5.8 g/dl (6.4-8.3 g/dl) con albúmina de 3.6 g/dl (3.9 – 5 g/dl), elevación de azoados con creatinina 3.6 mg/dL (0.8-1.4 mg/dL) y urea de 83 mg/dL (17-56 mg/dL). Su perfil óseo reveló valores normales de fósforo sérico, moderada elevación de fosfatasa alcalina (FA) e hipercalcemia severa. Por los resultados previos se solicitó la determinación de PTH que demostró una cifra severamente elevada (**Cuadro I**).

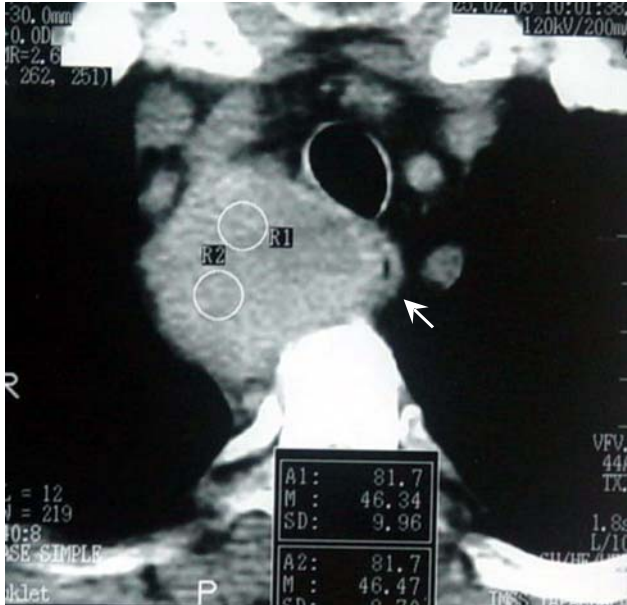
El gammagrama de paratiroides con 20 mCi de Tc<sup>99m</sup>-MIBI mostró una hipercaptación anormal en sitio de proyección de la glándula paratiroides inferior derecha, apreciándose marcado incremento del trazador en la fase tardía. Se realizó tomografía computada que evi-



**Fig. 1.** Placa anteroposterior de tórax que muestra la imagen de un tumor en mediastino superior (flecha) con ligero desplazamiento de la tráquea hacia la izquierda.

**Cuadro I.**  
**Resultados de análisis clínicos iniciales y durante el seguimiento.**

Análisis clínico	Valor de referencia	Valor inicial	Seguimiento (meses)					
			1	3	6	12	18	24
Calcio sérico total	8.4-10.2 mg/dl	16.1	8.5	8.3	8.2	8.6	9.0	9.0
Fósforo sérico	2.7-4.5 mg/dl	3.4	2.4	3.7	4.1	4.1	3.9	4.0
Fosfatasa alcalina	35-110 UI/L	206	332	142	141	105	94	96
Paratohormona	11-67 pg/ml	1,601			240	201	160	75



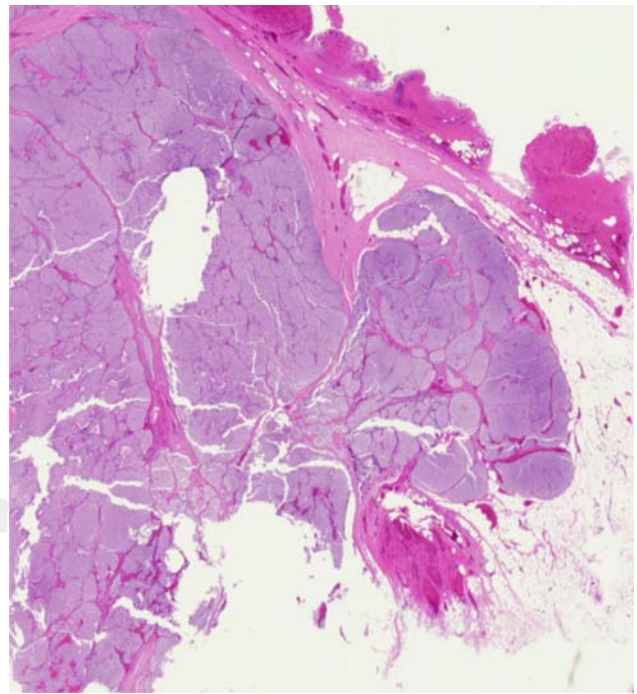
**Fig. 2.** Tomografía computada con tumor dependiente de la glándula paratiroides inferior derecha, el cual se adosa a la fascia prevertebral, desplaza ligeramente la tráquea y, en mayor medida, al esófago cervical (flecha).

denció la presencia de un tumor en mediastino superior, con densidad homogénea y bordes regulares. El tumor estaba en contacto directo con la fascia prevertebral y desplazaba al esófago de la línea media hacia la izquierda (**Figura 2**). La serie ósea metabólica demostró osteoporosis generalizada, sin lesiones líticas evidentes.

Fue sometida a exploración quirúrgica por cervicotomía. Se detectó un tumor sólido de 6 x 5 cm en mediastino superior con adherencias laxas en la mayor parte de su superficie pero en su cara medial estaba firmemente adherido al esófago, por lo que fue necesario realizar resección parcial de la pared esofágica (**Figura 3**). El esófago fue reparado en forma primaria. Se colocó sonda nasogástrica para su alimentación. A los siete días de la cirugía, la sonda nasogástrica fue retirada. El reporte histopatológico confirmó carcinoma de glándula paratiroides de 6 cm de eje mayor, con ruptura capsular e invasión a tejidos blandos vecinos (**Figura 4**). Las células estaban dispuestas en acinos y se distinguían por presentar un citoplasma claro. Sólo se



**Fig. 3.** Especimen quirúrgico de tumor de 6 cm de diámetro mayor originado en la glándula paratiroides inferior derecha.



**Fig. 4.** Carcinoma de paratiroides. Foto panorámica que muestra infiltración de la neoplasia en el tejido adiposo adyacente.



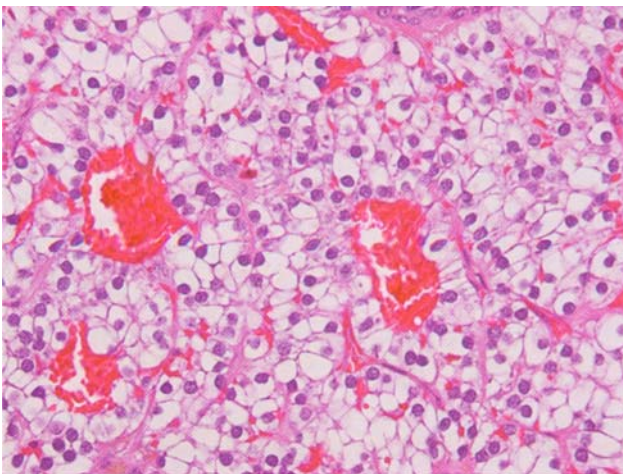
observó permeación vascular focal y 2 mitosis por 10 campos a seco fuerte (**Figura 5**). Tres ganglios linfáticos mostraron hiperplasia linfocítica inespecífica. Posteriormente, la paciente fue sometida a radioterapia adyuvante con 4,500 cGy en 25 fracciones.

Veinticuatro horas después de la cirugía, el CaS se redujo a 10.5 mg/dL y durante los 5 días posteriores el valor de éste disminuyó progresivamente hasta alcanzar concentraciones de 7.5 mg/dL, aunque nunca manifestó datos francos de hipocalcemia. Durante los primeros dos años de vigilancia las cifras de CaS se han mantenido dentro del rango normal. El nivel de fósforo sérico, durante las primeras semanas, se redujo a 2.4 mg/dL, pero progresivamente fue incrementando su valor hasta alcanzar cifras normales. La FA, al mes de la cirugía, había incrementado 50% su valor inicial pero, durante los próximos 11 meses, el valor disminuyó paulatinamente y desde entonces permanece normal. Por otro lado, a los 6 meses de la cirugía, el nivel de PTH había reducido considerablemente, pero aún presentaba cifras por arriba de los valores normales de referencia. Tomando en cuenta que mantenía cifras normales de CaS, se decidió mantenerla en vigilancia. Finalmente, se observó una paulatina reducción del valor de PTH, y luego de dos años, los valores alcanzaron cifras prácticamente normales (**Cuadro I**).

Su evolución ha sido satisfactoria. No sólo los valores bioquímicos regresaron a valores normales, sino también ha presentado una mejoría clínica importante, ya que el dolor osteoarticular y la fatiga intensa fueron desapareciendo gradualmente. A dos años de su manejo inicial la paciente se encuentra libre de enfermedad.

### Discusión

El CP es una enfermedad poco común, representa sólo 0.3 a 4% de todos los pacientes con HPTP.<sup>1-4,11</sup> Sus síntomas principales están relacionados a las alteraciones bioquímicas producidas por la secreción hormonal anormal más que a la invasión tumoral directa.<sup>2</sup> En es-



**Fig. 5. Carcinoma de paratiroides con formación de acinos y predominio de células claras.**

tos pacientes, la principal causa de morbilidad y mortalidad son la hipercalcemia y la enfermedad ósea.<sup>2-4</sup>

En esta enfermedad la resección en bloque, evitando la ruptura de la cápsula tumoral, ha sido considerada como la única terapia potencialmente curativa.<sup>2-4</sup> La resección de la glándula paratiroides afectada en bloque con cualquier tejido contiguo a la cual la neoplasia se adhiera, usualmente el lóbulo tiroideo ipsilateral, debe ser realizada.<sup>2-4</sup> En nuestro caso debido a la situación anatómica de la lesión, que la situaba a varios centímetros de la glándula tiroidea, no se consideró necesario incluir en el manejo quirúrgico la hemitiroidectomía ipsilateral.

Tradicionalmente, se ha considerado que el CP no es una neoplasia radiosensible. El uso de radioterapia como manejo primario para el control del crecimiento tumoral y la disminución de la producción hormonal ha sido ineficaz.<sup>3</sup> Sin embargo, la radioterapia al cuello después de cirugía por recurrencia local puede ser útil para disminuir el riesgo de una nueva recurrencia.<sup>3</sup> Incluso, algunos autores han sugerido que la radioterapia puede ser empleada como tratamiento adyuvante para aquellos casos con eventual enfermedad residual microscópica,<sup>4,12</sup> aunque la sensibilidad de este cáncer a la radiación aún no ha sido completamente determinada.<sup>3,4</sup> De cualquier manera, la resección tumoral con normalización bioquímica de la enfermedad es considerado el principal objetivo del tratamiento.<sup>1-4</sup> Un tratamiento exitoso no sólo puede aliviar los síntomas clásicos de la enfermedad sino también la amplia variedad de síntomas subjetivos que afectan la calidad de vida en este grupo de pacientes.<sup>1</sup> La recurrencia local ocurre hasta en 30% de los casos y sólo rara vez puede ser curada.<sup>2-4</sup> Afortunadamente, la recurrencia ocurre más frecuentemente en el sitio primario que en sitios a distancia y ésta puede ser paliada con la resección quirúrgica.<sup>4</sup>

Es importante recalcar que el CP muestra un variable comportamiento biológico. Muchos pacientes presentan un curso fulminante que provoca la muerte dentro de los 6 meses siguientes al diagnóstico, mientras que otros muestran una lenta progresión de la enfermedad, probablemente debido a que presentan niveles de CaS menos elevados.<sup>2-4</sup> Los variables patrones de crecimiento de esta neoplasia sugieren la necesidad de un seguimiento a largo plazo.

Como la mayoría de los CP son funcionales, las mediciones periódicas de CaS y PTH son extremadamente útiles para monitorizar una eventual recurrencia. En la mayoría de los casos, la hipercalcemia precede cualquier evidencia física de recurrencia tumoral. Los valores persistentemente altos de CaS, de PTH y los síntomas relacionados a hipercalcemia indican enfermedad persistente o recurrente.<sup>1-4</sup> Sin embargo, la controversia puede iniciar cuando, después de la cirugía, las cifras de PTH permanecen elevadas pero las cifras de CaS han retornado a valores normales.

Un número significativo de pacientes con normocalcemia después de la resección de un adenoma paratiroides tiene niveles de PTH persistentemente ele-

vados.<sup>6-10</sup> Este fenómeno se conoce como hiperparatonemia normocalcémica compensadora.<sup>10</sup> Es posible considerarlo como una forma de hiperparatiroidismo secundario, lo cual implica que esto ocurre como resultado de una respuesta compensatoria a una homeostasis del calcio anormal. Actualmente, no hay un consenso sobre la fisiopatología de este fenómeno. Diversas explicaciones han sido sugeridas, entre ellas la inminente persistencia o recurrencia del HPTP, hipocalcemia, insuficiencia renal, deficiencia de vitamina D, remineralización ósea, disminución de la sensibilidad periférica y renal a PTH o a la disminución de la absorción del calcio.<sup>6-9</sup> Se ha relacionado más frecuentemente con pacientes de edad avanzada y con HPTP severo (tumores de gran tamaño y peso, niveles de PTH preoperatorios severamente elevados e importante desmineralización ósea).<sup>10</sup> La deficiencia de vitamina D parece ser uno de los factores que tienen mayor influencia en la PTH persistentemente elevada y normocalcemia. Por lo menos, 30% de estos pacientes tienen niveles bajos de vitamina D, tanto en los valores preoperatorios como en los posteriores al evento quirúrgico.<sup>7</sup> Esto reafirma el hecho de que algunos de estos pacientes tienen una forma moderada de hiperparatiroidismo secundario con hipocalcemia debido a los niveles bajos de vitamina D y a la posible remineralización ósea.<sup>7</sup> Se ha sugerido que los suplementos de vitamina D después de la paratiroidectomía en pacientes con HPTP reduce la incidencia de la elevación persistente de PTH con normocalcemia postoperatoria.<sup>9,10</sup> Los pacientes con HPTP avanzado tienen un significativo intercambio óseo con remineralización de la cortical ósea en el periodo postoperatorio, lo cual condiciona un incremento compensatorio de la secreción de PTH para mantener una concentración extracelular normal del calcio ionizado.<sup>8</sup> La elevación de FA después de la cirugía sugiere la presencia de un intercambio óseo incrementado.<sup>7</sup>

Algunos estudios han reportado que los niveles de PTH persistentemente elevados después de una cirugía aparentemente exitosa es un fenómeno transitorio, con una eventual resolución y sin ninguna implicación obvia a largo plazo.<sup>7-9</sup> Sin embargo, realmente aún no se ha definido si esta condición es un fenómeno transitorio o un fenómeno crónico que predispone al HPTP recurrente. Una pequeña proporción de pacientes (3%) con elevación persistente de PTH y normocalcemia puede progresar a HPTP recurrente y presentar nuevamente niveles de CaS elevados.<sup>6,10</sup>

La curación en el HPTP puede ser definida como la persistencia de CaS normal 6 meses después de la cirugía, independientemente de los niveles de PTH.<sup>1</sup> En aquellos pacientes que presenten cifras postoperatorias persistentemente elevadas de PTH con niveles

normales de CaS, es importante considerar la posibilidad de que el paciente esté presentando este interesante fenómeno denominado hiperparatonemia normocalcémica compensadora, antes de considerar una eventual reintervención.

El caso implica varios datos interesantes, no sólo por la inusual manera de presentación de una patología poco común, sino también por la presencia de un fenómeno bioquímico, aún no comprendido completamente y rara vez descrito en pacientes con CP, que puede aparentar la persistencia de la enfermedad. Esta paciente contaba con múltiples factores para el desarrollo de este fenómeno. La probabilidad de hipercalcemia subsiguiente obliga a mantener a este grupo de pacientes a una estrecha vigilancia durante largo plazo.

## Referencias

1. Suliburk JW, Perrier ND. Primary hyperparathyroidism. *Oncologist* 2007; 12: 644–53.
2. Robert JH, Trombetti A, García A, Pache JC, Herrmann F, Spiliopoulos A. Primary hyperparathyroidism: can parathyroid carcinoma be anticipated on clinical and biochemical grounds? Report of nine cases and review of the literature. *Ann Surg Oncol* 2005; 12: 1–7.
3. Shane E. Parathyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86: 485–93.
4. Chang YJ, Mittal VY, Remine E, Manyam H, Sabir M, Richardson T. Correlation between and histological findings in parathyroid tumors suspicious for carcinoma. *Am Surg* 2006; 72: 419–26.
5. Carneiro DM, Solórzano CC, Irvin III GL. Recurrent disease after limited parathyroidectomy for sporadic primary hyperparathyroidism. *J Am Coll Surg* 2004; 199: 849–955.
6. Nordenström E, Westerdahl J, Bergenfelz A. Long-term follow-up of patients with elevated PTH levels following successful exploration for primary hyperparathyroidism. *World J Surg* 2004; 28: 570–5.
7. Wang TS, Ostrower ST, Heller KS. Persistently elevated parathyroid hormone levels after parathyroid surgery. *Surgery* 2005; 138: 1130–6.
8. Yen TW, Wilson SD, Krzywda EA, Sugg SL. The role of parathyroidism hormone after surgery for primary hyperparathyroidism. *Surgery* 2006; 140: 665–74.
9. Beyer TD, Solórzano CC, Prinz RA, Babu A, Nilubol N, Patel S. Oral vitamin D supplementation reduces the incidence of eucalcemia PTH elevation after surgery for primary hyperparathyroidism. *Surgery* 2007; 141: 777–83.
10. Carty SE, Roberts MM, Virji MA, Haywood L, Yim JH. Elevated serum parathormone level after “concise parathyroidectomy” for primary sporadic hyperparathyroidism. *Surgery* 2002; 132: 1086–93.
11. Delgadillo-Teyer GH, Fenig-Rodríguez J, González-Romero F, Velásquez-García JA, Serrano-Galeana I, Bevia-Pérez F. Experiencia de 15 años en el tratamiento quirúrgico del hiperparatiroidismo. *Cir Gen* 2005; 27: 149–51.
12. Kirkby-Bott J, Lewis P, Harper CL, Smellie WJ. One stage treatment of parathyroid cancer. *Eur J Surg Oncol* 2005; 31: 78–83.