



Artículo original

Características clínicas, bioquímicas e histopatológicas del carcinoma de paratiroides en el Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional Siglo XXI

Ezequiel G Flores-Sánchez,* Victoria Mendoza-Zubieta,* Claudia Ramírez-Rentería,* Gloria A González-Villaseñor,* Moisés Mercado*

Resumen

Antecedentes: El carcinoma de paratiroides (CP) es una causa poco frecuente de hiperparatiroidismo, y debido a tal infrecuencia puede ser confundido con el hiperparatiroidismo primario (HPP); a pesar de sus características clínicas y bioquímicas, no existen criterios diagnósticos definidos en su totalidad y el tratamiento es quirúrgico. **Objetivo:** Comparar las características clínicas, bioquímicas e histopatológicas entre HPP y CP. **Material y métodos:** Éste fue un estudio retrospectivo, transversal y comparativo realizado durante los últimos cinco años a los pacientes con HPP del Servicio de Endocrinología. Se analizaron los niveles de calcio, fósforo, paratohormona (PTH), función renal, densitometría ósea y reporte histopatológico. Para su análisis se dividió en dos grupos: HPP y CP. Se utilizó prueba de χ^2 , t de Student y Wilcoxon. **Resultados:** De 218 pacientes con HPP la prevalencia de CP fue del 4%. Las causas del HPP benigno fueron: adenoma (75%), hiperplasia (18%) y adenoma doble (2%). La afección de las paratiroides inferiores por CP fue del 53%. El CP fue similar en hombres y mujeres ($p = 0.022$). La media de calcio sérico en HPP fue de 11.4 mg/dL (9.0-21.2) y en CP de 14.2 mg/dL (12.5-16.0) $p < 0.001$. La media de PTH en el HPP benigno fue 183.5 pg/mL (33.4-4,647) y en CP de 940 pg/mL (410-1,214) $p < 0.001$. El tamaño tumoral en promedio fue de 2.0 cm (0.3-6.0) en HPP benigno y 4.0 cm (3.0-5.0) en CP, $p < 0.001$. El tumor palpable durante la valoración inicial fue 14.3% en HPP y 100% de CP. Creatinina de 0.90 mg/dL (0.50-2.31) en HPP y 1.65 mg/dL (0.40-3.46) en CP, $p < 0.012$. Todos los pacientes tuvieron un seguimiento mínimo de cinco años, la tasa de curación fue del 62%. **Conclusión:** La prevalencia de CP fue del 4%, en la valoración inicial presentaron una mayor frecuencia de tumor palpable en cuello, enfermedad ósea, renal, hipercalcemia y PTH marcadamente elevadas.

Palabras clave: Hipercalcemia, cáncer de paratiroides, hiperparatiroidismo primario.

Abstract

Background: Parathyroid carcinoma is rare cause of hyperparathyroidism. The rarity of parathyroid carcinoma (PC) makes it easily confused with primary hyperparathyroidism (HPP), despite clinical and biochemical characteristics. There are no defined criteria for diagnosis. Its definitive treatment is surgical by an experienced surgeon. **Objective:** To compare clinical, biochemical and histopathological features between HPP and CP in this series of patients. **Methods:** Retrospective cross-sectional, comparative study, of the last five years in the endocrinology department. We analyzed levels of calcium, phosphorus, parathyroid hormone (PTH), renal function, bone densitometry and histopathology. Patients were classified into two groups: benign HPP and CP. χ^2 test, Student's t and Wilcoxon were used. **Results:** Of 218 patients with HPP CP prevalence was 4%. Benign HPP causes were: adenoma (75%), hyperplasia (18%) and double adenoma (2%). Inferior parathyroid glands were affected in 53% of CP. CP was similar in men and women ($p = 0.022$), mean serum calcium was 11.4 mg/dL HPP (9.0-21.2) and 14.2 mg/dL (12.5-16.0) in CP, $p < 0.001$, average PTH in HPP was 183.5 pg/mL (33.4-4,647) and 940 pg/mL in CP (410-1,214) $p < 0.001$; tumor size was 2.0 cm (0.3-6.0) in HPP and 4.0 cm (3.0-5.0) $p < 0.001$ in CP, palpable tumor was 14.3% of HPP and 100% in CP; and creatinine 0.90 mg/dL (0.50-2.31) in HPP and 1.65 mg/dL (0.40-3.46) in CP, $p < 0.012$. All patients had a minimum follow up of five years. The cure rate was 62% at five years. **Conclusion:** The prevalence of CP was 4%, where there is a higher frequency of palpable tumor, bone disease, renal, marked hypercalcemia, elevated PTH levels and more severe complications.

Key words: Hypercalcemia, parathyroid cancer.

* Servicio de Endocrinología Hospital de Especialidades, Centro Médico Nacional Siglo XXI, Instituto Mexicano del Seguro Social, México D.F.

Introducción

El hiperparatiroidismo primario (HPP) se caracteriza por la sobreproducción de la hormona paratiroidea (PTH) y por la elevación del calcio sérico.¹ El HPP puede ser secundario a un adenoma único (80-85%), a hiperplasia multiglandular (10-15%) y al carcinoma (< 1%).^{1,2}

El carcinoma de paratiroides (CP) generalmente es confundido durante la evaluación preoperatoria con el HPP, causado ya sea por adenoma paratiroideo o hiperplasia.³ Existen datos clínicos y de laboratorio sugerentes de carcinoma, pero estos hallazgos no son específicos.⁴ Actualmente no existe referencia de algún algoritmo o estándar bien estructurado para su diagnóstico, pueden ser confundidos fácilmente por adenomas atípicos durante los estudios bioquímicos y de imagen, incluso se pueden encontrar equivocaciones en reportes histopatológicos.⁵

En nuestro Hospital, en la Clínica de Paratiroides, tenemos una población grande de pacientes con diagnóstico de HPP, esto nos puede ayudar a describir las características clínicas de esta enfermedad benigna y contrastarla con las características del CP, así como analizar el comportamiento de esta patología en un hospital de tercer nivel de atención.

En este estudio se compararon las características clínicas, bioquímicas e histopatológicas entre el HPP y el CP en el Hospital de Especialidades Centro Médico Nacional Siglo XXI.

Material y métodos

Fue un estudio retrospectivo, transversal y comparativo entre pacientes con HPP benigno, por adenomas o hiperplasia, y pacientes con CP. Se analizaron los casos consecutivos de HPP de los últimos cinco años que se atendieron en el Servicio de Endocrinología del Hospital de Especialidades CMN SXXI. Cabe mencionar que nuestro Comité Local de Ética aprobó el protocolo.

Se incluyeron en el estudio los casos de HPP con expediente clínico completo, operados en esta unidad y con reporte histopatológico completo. No se incluyeron pacientes con diagnóstico de hiperparatiroidismo secundario o terciario. Se revisaron los expedientes, se tomó la información clínica, bioquímica, imagenológica e histopatológica para el llenado de la hoja de recolección de datos.

Para el análisis de datos se utilizó una estadística descriptiva, medidas de tendencia central y de dispersión, dependiendo de la distribución de las variables. Para las variables medidas con escala nominal se determinaron frecuencias absolutas y porcentajes. La significancia de las diferencias entre variables categóricas se determinó por la prueba de χ^2 , con corrección de continuidad de Yates o

con la prueba exacta de Fisher. Para las variables medidas con escala cuantitativa, con distribución normal, previa determinación de sesgo y curtosis se calculó el promedio y la desviación estándar, caso contrario se expresó en mediana con rangos. Se consideró como estadísticamente significativo el valor de $p \leq 0.05$.

Resultados

En esta serie, de un total de 218 pacientes con HPP, 210 se diagnosticaron con HPP benigno, de éstos el 75% era secundario a adenoma paratiroideo, el 18% a hiperplasia y el 3% a adenomas dobles. Los 8 pacientes restantes se diagnosticaron con CP, con una prevalencia de 4% (Figura 1).

En cuanto a la localización de las paratiroides afectadas, un 53% fue en las paratiroides inferiores, 27% en inferior derecha y 26% en inferior izquierda. En el 2% la localización fue ectópica.

Las principales manifestaciones clínicas se muestran en el cuadro 1. La edad de presentación no mostró diferencia significativa entre el HPP y el CP. El HPP fue más frecuente en la mujer mientras que el CP fue similar en hombres y mujeres ($p = 0.022$).

Las concentraciones de calcio sérico en promedio fueron de 11.45 mg/dL (9.0-21.2) en el HPP y de 14.2 mg/dL (12.5-16) en el CP, $p < 0.001$. La media de concentración de PTH intacta (PTHi) fue de 183.5 pg/mL (33.4-4,647) en HPP y más de 10 veces el valor normal, 940 pg/mL (410-1,214) en CP, $p < 0.001$. El valor medio del tamaño tumoral fue de 2.0 cm (0.3-6.0) en HPP y de 4.0 cm (3.0-5.0) en el CP $p < 0.001$, el tumor fue palpable en el 100% de los

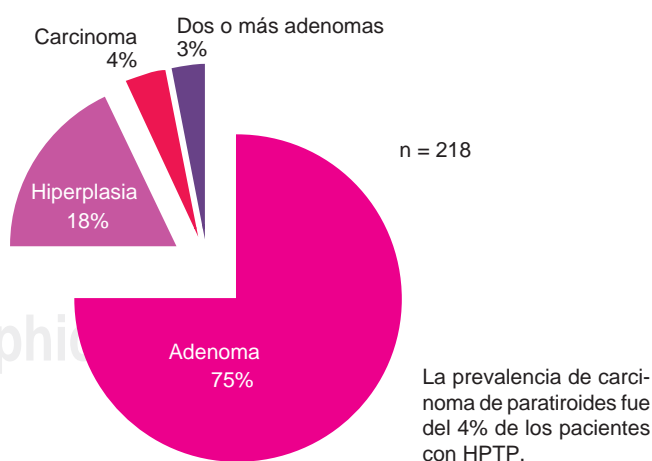


Figura 1. Causas del hiperparatiroidismo primario.

Cuadro I. Características clínicas y bioquímicas.			
	HPP benigno n = 210	Carcinoma de paratiroides n = 8	p
Edad (años)	55 (19-84)	44 (24-76)	0.135
Género (H/M)	210 (30/180)	8 (4/4)	0.022
Tamaño tumoral (cm)	2.0 (0.3-6.0)	4.0 (3.0-5.0)	0.001**
Tumor palpable (%)	14.3	100	0.001
Calcio sérico (mg/dL)	11.45 (9.0-21.2)	14.2 (12.5-16.0)	< 0.001**
Fósforo sérico (mg/dL)	2.60 (1.50-4.70)	2.60 (1.70-3.40)	0.472
PTHi (pg/mL)	183.5 (33.4-4,647)	940 (410-1,214)	< 0.001**
Calcio urinario (g/24 h)	290 (0.30-1,050)	540 (80-994)	0.095
Glucemia (mg/dL)	98 (61-212)	91 (87-111)	0.241
Creatinina sérica (mg/dL)	0.90 (0.50-2.31)	1.65 (0.40-3.46)	0.012**
Hemoglobina sérica (gr/dL)	13.8 ± 2.1	11.8 ± 1.36	0.029*
Fosfatasa alcalina (UI/L)	127 (61-1,030)	299 (146-1,400)	0.041**
IMC	27 (17.8-45.5)	27.5 (0-28)	0.346

* Resultado expresado como media ± DE en variables con distribución normal.
** Resultado expresado como mediana (valores mínimo-máximo) en variables con distribución no normal.

Cuadro II. Síntomas y signos.			
	HPP Benigno n = 210 (%)	Cáncer de paratiroides n = 8 (%)	p
Litiasis renal	55.2	50	0.770
Nefrocalcinosis	25	50	0.095
Enfermedad renal (depuración de creatinina < 60 mL/24 h)*	29	75	0.085
Osteoporosis	42.5	71.4	0.309
Enfermedad ósea severa: tumores pardos	1.4	30	0.007
Gastritis	35.2	62.5	0.115
Pancreatitis	4	1	0.056

* Valor expresado por estimación de depuración de creatinina por fórmula de Cockcroft-Gault.

casos de CP y sólo en el 14.3% de las lesiones benignas $p < 0.001$. La fosfatasa alcalina en promedio fue de 127 UI/L (61-1,030) en HPP y de 299 UI/L (146-1,400) en CP $p < 0.04$. La media de hemoglobina sérica fue de 13.8 g/dL ± 2.1 en HPP y de 11.8 g/dL ± 1.36 en el CP, $p < 0.029$. La media de creatinina sérica fue de 0.90 mg/dL (0.50-2.31) en HPP y de 1.65 mg/dL (0.40-3.46) en el CP, $p < 0.012$. Otras variables como el fósforo sérico, glucosa y el IMC no mostraron diferencia estadísticamente significativa en ambos grupos.

La enfermedad ósea severa caracterizada por osteodistrofia renal, resorción subperióstica marcada y en forma característica con la presencia de tumor pardo

(osteoclastomas), se observó sólo en el 1.4% de pacientes con HPP benigno y hasta en el 30% de los pacientes con CP, aunque la diferencia no fue estadísticamente significativa. La enfermedad renal con una depuración de creatinina menor de 60 mL/24 h se observó en el 29% en la enfermedad ósea benigna y hasta en el 75% de los pacientes con CP, aunque tampoco fue estadísticamente significativa (*Cuadro II*). Asimismo se evaluó la presencia de hiperazoemia mediante la creatinina sérica como marcador de daño renal por la hipercalcemia, se observó una mayor elevación en los pacientes con CP 1.65 mg/dL (0.40-3.46) vs 0.90 mg/dL (0.50-2.31) en HPP ($p < 0.012$). La litiasis renal, nefrocalcinosis, osteoporosis y

pancreatitis no mostraron diferencia significativa entre ambos grupos.

Las complicaciones postquirúrgicas como el síndrome del hueso hambriento se presentaron en el 7% de los pacientes con HPP y en el 37.5% del CP, $p < 0.19$. El daño renal residual valorado por la creatinina sérica fue de 0.87 mg/dL (0.30-1.07) en HPP y de 1.70 mg/dL (0.80-2.79) en CP. El hipoparatiroidismo postquirúrgico se observó en el 31.7% de HPP y en el 75% de CP, $p < 0.039$. La lesión del nervio laríngeo recurrente y el hipoparatiroidismo transitorio no mostraron diferencia significativa entre ambos grupos.

Podemos ver que el CP en nuestra serie se presentó en personas más jóvenes, además de que afectó por igual a hombres y mujeres. También las paratiroides afectadas mostraron mayor crecimiento tumoral y en todos los casos se demostró tumor palpable a la exploración física inicial. En el 50% de los pacientes con CP la presentación del hiperparatiroidismo fue atípico con crisis paratiroidea en 4/8 ($Ca > 14$ mg/dL), y en un paciente con pancreatitis. La enfermedad ósea fue característicamente más severa con osteoporosis en 7/8 pacientes, en 2 de éstos, 7 pacientes con severa resorción subperióstica (osteodistrofia renal) y presencia de tumores pardos (osteoclastomas). Después del tratamiento quirúrgico, el 37.5% presentaron síndrome del hueso hambriento y daño renal residual con creatinina de 1.70 mg/dL (0.80-2.79), en el 25% del total de los pacientes con CP presentaron hipoparatiroidismo postquirúrgico permanente y un 3% presentó secuelas de lesión del nervio laríngeo recurrente. Cinco de los 8 pacientes (62%) presentaron criterios de curación (calcio, fósforo y PTH normal) después de la primera resección quirúrgica, 3 pacientes requirieron reintervención quirúrgica por datos de actividad tumoral, de los cuales 2 se encuentran controlados, 1 continúa con actividad tumoral y metástasis locorregional (laríngea y faríngea) y recibirá radioterapia externa. La tasa de curación a los 5 años de seguimiento en nuestra serie fue del 62%.

Discusión

El HPP es causado principalmente por un adenoma de paratiroides, seguido de la hiperplasia, adenoma doble y rara vez por un carcinoma. En reportes de Estados Unidos y Europa, el CP tiene una prevalencia del 1% en los pacientes con HPP, y hasta el 5% en Japón y países de occidente.⁶ En nuestra serie fue del 4%, por tratarse de un hospital de concentración, es posible que la frecuencia de casos de CP sea mayor a la de la población general.

La edad de presentación del CP es más frecuente entre los 40 a 50 años de edad, y afecta por igual a ambos

sexos.⁷ A diferencia, el HPP es más frecuente en la mujer con una proporción de 3:1, y afecta a mayores de 50 años. En nuestra serie también encontramos estas características.

De acuerdo a los estudios citados, la presencia de una masa palpable en el cuello ha sido reportada en el 50% de los pacientes con CP y en menos del 1% en pacientes con HPP;⁷⁻⁹ en nuestra serie en los 8 pacientes se encontró un tumor palpable.

Así también, los niveles de calcio sérico mayores de 14 mg/dL son comunes en el CP, en contraste con lo encontrado en el HPP benigno donde se reporta de 1 a 2 mg/dL por encima de los niveles normales.⁹ De igual manera, las concentraciones de PTH en HPP rara vez sobrepasan de 2 a 3 veces el nivel normal, mientras que en CP frecuentemente ésta se eleva de 2 a 10 veces el nivel normal.^{10,11}

Otra característica reportada en la literatura es la elevación de la fosfatasa alcalina en CP, comparada con HPP benigno, este hallazgo es resultado de una mayor afectación ósea según reportan estudios especializados.^{12,13} Nosotros encontramos una media de calcio de 14.2 mg/dL, de PTH de 940 pg/mL y fosfatasa alcalina de 299 UI/L, coincidiendo con lo reportado en otras series.

Sin embargo, ninguno de estos hallazgos es específico para el diagnóstico de CP. Por este motivo, a través de una alta sospecha clínica del cuadro y de la capacidad del cirujano experto en reconocer las características macroscópicas de malignidad durante el transoperatorio, se puede decidir por la extirpación quirúrgica en bloque, con una tasa de curación más alta en el momento de la cirugía.¹⁴

La afección renal (nefrolitiasis, nefrocalcinosis o disminución del filtrado glomerular) es mucho más frecuente en CP, de acuerdo a lo que se reporta, de 32 a 84% de los pacientes^{15,16} y sólo en el 20% de HPP benigno, el daño residual de la función renal puede persistir después del tratamiento quirúrgico. En nuestra serie no encontramos diferencia significativa en el grado de afección de la función renal, presencia de nefrolitiasis o nefrocalcinosis.

Los signos radiológicos secundarios a HPP como la osteítis fibrosa quística (resorción ósea subperióstica, signo de sal y pimienta en huesos del cráneo), ausencia de lámina dura y osteopenia en la columna vertebral se reportan en 44 a 91% de pacientes con CP, contrastando con datos radiológicos específicos más leves y en menos del 10% en HPP benigno.¹⁵⁻¹⁷ Así, es más frecuente el síndrome del hueso hambriento en el CP.

Los pacientes con CP se encuentran con mucho más riesgo de desarrollar complicaciones, como pancreatitis, anemia y otras afectaciones orgánicas asociadas a cifras elevadas de PTH y calcio, comparado con los pacientes que presentan adenoma o hiperplasia.¹⁸ En nuestra serie

la pancreatitis aguda se encontró en el 4% de los pacientes con HPP benigno y en el 1% de los pacientes con CP.

Curiosamente el CP tiene predilección por las glándulas paratiroides inferiores.¹⁹ En nuestra serie el 53% de los casos de CP se localizó en las paratiroides inferiores, 26% en inferior izquierda y 27% en inferior derecha.

El tratamiento definitivo del HPP es quirúrgico.^{25,26} La apariencia macroscópica durante la resección quirúrgica es importante que sea detectada por el cirujano experto, el adenoma paratiroideo tiene textura blanda, color rojo/caf e y no presenta adherencias a tejidos adyacentes.²⁰ En contraste, la descripción clásica del CP, es de un tumor lobulado de consistencia dura, textura fibrosa, frecuentemente adherido a tejidos vecinos, incluyendo a la glándula tiroidea, tejido muscular y nervio laríngeo recurrente.^{20,21} La resección quirúrgica en bloque incluyendo el lóbulo tiroideo ipsilateral, y la exploración de los compartimentos ganglionares tienen los mejores índices de curación. En algunos casos invasivos, se recomienda tiemectom a, resección de músculos del cuello y del nervio laríngeo recurrente.²² Es importante evitar la ruptura de la cápsula del tumor para no producir implantaciones del tejido tumoral, para esto, es fundamental que el tratamiento quirúrgico sea realizado por cirujanos expertos.²³

Existen muchos reportes de CP indistinguibles del adenoma paratiroideo, incluso con el diagnóstico postquirúrgico por medio de análisis histopatológico.²⁴ Shantz y Castleman²⁵ establecieron criterios para el diagnóstico patológico de CP en 1973, éste incluye: presencia de cápsula fibrosa o trabéculas fibrosas, arquitectura celular trabecular, presencia de figuras mitóticas e invasión capsular. Stojadinovic et al²⁶, describen las características morfológicas de CP como: patrón de crecimiento trabecular, bandas fibrosas gruesas, invasión al músculo esquelético adyacente, invasión vascular con parte del tumor adherido a la pared del vaso sanguíneo e invasión capsular. El tamaño del tumor no parece tener un papel pronóstico.²⁷

El análisis del contenido nuclear demostró mayor contenido de ADN con patrón aneuploide en CP, comparado con el adenoma paratiroideo.²⁸

El gen supresor de tumores HRPT2 codifica la proteína parafibromina, cuya función continúa en investigación, participa en la regulación génica e inhibición de la proliferación celular.²⁷ Las mutaciones inactivadoras de la línea germinal son responsables de un tipo autosómico dominante de HPP familiar, síndrome tumor mandibular-hiperparatiroidismo (HPT-JT). Estos pacientes est n predispuestos a fibromas osificantes de la mandíbula, lesiones renales quísticas y tumorales, tumores uterinos y cáncer de paratiroides. Se han detectado mutaciones somáticas inactivadoras del gen HRPT2 en la mayoría de los carcinomas esporádicos de paratiroides. La detección de parafibromina por medio de

inmunohistoquímica también puede proporcionar información útil para el diagnóstico de CP.^{29,30}

Si el diagnóstico de CP es realizado en el postoperatorio, muchos autores recomiendan la reintervención completando la tiroidectomía total. Si se presenta un tumor de paratiroides con límites definidos (sin invasión tejido circundante), pero durante su estudio de patología se encuentra invasión de tejidos adyacentes, se recomienda la reintervención para remover todo el tejido tumoral.³¹

El manejo postoperatorio en pacientes con CP deberá incluir la monitorización de la concentración de calcio sérico. En los pacientes en los cuales el tumor ha sido completamente removido se puede presentar el síndrome del hueso hambriento; por lo tanto, se requerirá administrar calcio y calcitriol oral durante algunas semanas o meses.³¹

En cuanto a las complicaciones postquirúrgicas, en nuestra serie, fueron mucho más frecuentes en CP, el síndrome del hueso hambriento se presentó en 37.7%, parálisis de nervio laríngeo recurrente en 3% e hipoparatiroidismo transitorio y permanente en 25% cada uno.

La resección quirúrgica de las metástasis a distancia (hueso y pulmón) para la desmasificaci n tumoral como terapia paliativa de la hipercalcemia ha dado mejoría.^{32,33} La quimioterapia y radioterapia como terapias adyuvantes han tenido pobres resultados en el tratamiento de CP, su uso es considerado sólo en pacientes que no son candidatos para cirugía con hipercalcemia persistente. Cuando el tumor no es accesible para tratamiento quirúrgico, el tratamiento se limita al control de la hipercalcemia con hidratación, agentes calciomim ticos y bifosfonatos intravenosos. El cinacalcet es un calciomim tico aprobado para el tratamiento de la hipercalcemia en pacientes con insuficiencia renal crónica y CP, aunque no est  disponible en nuestro centro.

Conclusiones

El CP es una neoplasia poco frecuente, y en nuestra serie mostró una prevalencia del 4%.

Los pacientes con CP presentan características clínicas más exageradas y síntomas más severos, como tumor palpable en la cara anterior del cuello, enfermedad ósea, enfermedad renal, hipercalcemia marcada y altas concentraciones de PTH.

Una sospecha clínica prequirúrgica de CP podría mejorar el éxito del tratamiento y disminuir las complicaciones secundarias de una prolongada exposición a la hipercalcemia y al exceso de PTH, mejorando el pronóstico y la mortalidad. De no ser quirúrgico, el tratamiento de la enfermedad se limita al control de la hipercalcemia con hidratación y fármacos.

Bibliografía

1. Obara T, Fujimoto Y. Diagnosis and treatment of patients with parathyroid carcinoma: An update and review. *World J Surg* 1991; 15: 738-744.
2. Ruda J, Hollenbeak C, Stack B. A systematic review of the diagnosis and treatment of primary hyperparathyroidism from 1995 to 2003. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2005; 132: 359-372.
3. Lee P, Jarosek S, Virnig B, Evasovich M, Tuttle T. Trends in the incidence and treatment of parathyroid cancer in the United States. *Cancer* 2007; 109: 1736-1741.
4. Carpten J, Robbins C, Villablanca A, Forsberg L, Presciuttini S, Bailey-Wilson J, Simonds W, Gillander E, Kennedy A, Chen J, Agarwal S, Sood R, Jones M, Moses T, Haven C, Petillo D, Leotlela P, Harding B, Cameron D, Pannett A, Höög A, Heath H, Jamen-Newton L, Robinson B, Zarbo J, Cavaco B, Wassif W, Perrier N, Rosen I, Kristofferson U, Turmpenny P, Farnebo L, Jackson C, Trent J, Thakker R, Marx S, Teh B, Larsson C, Hobbs M. HRPT2, encoding parafibromin, is mutated in hyperparathyroidism-jaw tumor syndrome. *Nat Genet* 2002; 32: 676-680.
5. Howell V, Haven C, Kahnoski K, Khoo S, Petillo D, Chen J, Fleuren G, Robinson B, Delbridge L, Philips J, Nelson A, Krause U, Hammje K, Dralle H, Hoang-Vu C, Gimm O, Mars D, Morreau H, Teh B. HRPT2 mutations are associated with malignancy in sporadic parathyroid tumors. *J Med Genet* 2003; 40: 657-663.
6. Shattuck T, Valimaki S, Obara T, Gaz R, Clark O, Shoback D, Wierman M, Tojo K, Robbins C, Carpten J, Farnebo L, Larsson C, Arnold A. Somatic and germ-line mutations of the HRPT2 gene in sporadic parathyroid carcinoma. *N Engl J Med* 2003; 349: 1722-1729.
7. Simonds W, Robbins C, Agarwal S, Hendy G, Carpten J, Marx S. Familial isolated hyperparathyroidism is rarely caused by germline mutation in HRPT2, the gene for the hyperparathyroidism-jaw tumor syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89: 96-102.
8. Cetani F, Pardi E, Borsari S, Viacava P, Dipollina G, Cianferotti L, Ambrogini E, Gazzero E, Colussi G, Berti P, Miccoli P, Pinchera A, Marcocci C. Genetic analyses of the HRPT2 gene in primary hyperparathyroidism: germline and somatic mutations in familial and sporadic parathyroid tumors. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89: 5583-5591.
9. Krebs J, Shattuck T, Arnold A. HRPT2 mutational analysis of typical sporadic parathyroid adenomas. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90: 5015-5017.
10. Rubin M, Silverberg S. Editorial: HRPT2 in parathyroid cancer: a piece of the puzzle. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90: 5505-5507.
11. Tan M, Morrison C, Wang P, Yang X, Haven CJ, Zhang C, Zhao P, Tretiakova M, Korpi-Hyovalti E, Burgess J, Soo K, Cheah WK, Cao B, Resau J, Morreau H, Teh BT. Loss of parafibromin immunoreactivity is a distinguishing feature of parathyroid carcinoma. *Clin Cancer Res* 2004; 10: 6629-6637.
12. Cryns V, Thor A, Xu H, Hu S, Wierman M, Vickery A, Benedict W, Arnold A. Loss of the retinoblastoma tumor-suppressor gene in parathyroid carcinoma. *N Engl J Med* 1994; 330: 757-761.
13. Cryns V, Rubio M, Thor A, Louis D, Arnold A. p53 abnormalities in human parathyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab* 1994; 78: 1320-1324.
14. Shattuck T, Kim T, Costa J, Yandell D, Imanishi Y, Palanisamy N, Gaz R, Shoback D, Clark O, Monchik J, Wierman M, Hollenberg A, Tojo K, Chaganti R, Arnold A. Mutational analyses of RB and BRCA2 as candidate tumour suppressor genes in parathyroid carcinoma. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2003; 59: 180-189.
15. Haven C, van Puijjenbroek M, Tan M, Teh B, Fleuren G, van Wezel T, Morreau H. Identification of MEN1 and HRPT2 somatic mutations in paraffin-embedded (sporadic) parathyroid carcinomas. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2007; 67: 370-376.
16. Okamoto T, Iihara M, Obara T, Tsukada T. Parathyroid carcinoma: diagnosis, etiology, treatment. *World J Surg* 2009; 33: 2343-2354.
17. Fujimoto Y, Obara T. How to recognize and treat parathyroid carcinoma. *Surg Clin North Am* 1987; 67: 343-357.
18. Cordeiro A, Montenegro F, Kulcsar M, Dellanegra L, Tavares M, Michaluart P, Ferraz A. Parathyroid carcinoma. *Am J Surg* 1998; 175: 52-55.
19. Levin K, Galante M, Clark O. Parathyroid carcinoma versus parathyroid adenoma in patients with profound hypercalcemia. *Surgery* 1987; 101: 647-660.
20. Wynne A, Heerden J, Carney A, Fitzpatrick L. Parathyroid carcinoma: clinical and pathologic features in 43 patients. *Medicine* 1992; 71: 197-205.
21. Chen Q, Kaji H, Nomura R, Sowa H, Yamauchi M, Tsukamoto T, Yamaguchi T, Kobayashi A, Sugimoto T, Chihara K. Trial to predict malignancy of affected parathyroid glands in primary hyperparathyroidism. *Endocr J* 2003; 50: 527-534.
22. Silverberg S, Shane E, Jacobs T, Siris E, Gatenberg F, Seldin D, Clemens T, Bilezikian J. Nephrolithiasis and bone involvement in primary hyperparathyroidism. *Am J Med* 1990; 89: 327-334.
23. Holmes E, Morton D, Ketcham A. Parathyroid carcinoma: a collective review. *Ann Surg* 1969; 169: 631-640.
24. Cohn K, Silverman M, Corrado J, Sedgewick C. Parathyroid carcinoma: the Lahey Clinic experience. *Surgery* 1985; 98: 1095-1100.
25. Flye M, Brennan M. Surgical resection of metastatic parathyroid carcinoma. *Ann Surg* 1981; 193: 425-435.
26. Snell S, Gaar E, Stevens S, Flynn M. Parathyroid cancer, a continued diagnostic and therapeutic dilemma: report of four cases and review of the literature. *Am Surg* 2003; 69: 711-716.
27. Schoretsanitis G, Daskalakis M, Melissas J, Tsiptsis D. Parathyroid carcinoma: clinical presentation and management. *Am J Otol* 2009; 30: 277-280.
28. Favia G, Lumachi F, Polistina F, D'Amico D. Parathyroid carcinoma: sixteen new cases and suggestions for correct management. *World J Surg* 1998; 22: 1225-1230.
29. Schantz A, Castleman B. Parathyroid carcinoma: a study of 70 cases. *Cancer* 1973; 31: 600-605.

30. McKeown P, McGarity W, Sewell C. Carcinoma of the parathyroid gland: is it over diagnosed? A report of three cases. *Am J Surg* 1984; 147: 292-297.
31. Stojadinovic A, Hoos A, Nissan A, Dudas M, Cordon-Cardo C, Shaha A, Brennan M, Singh B, Ghossein R. Parathyroid neoplasms: clinical, histopathological, and tissue microarray-based molecular analysis. *Hum Pathol* 2003; 34: 54-64.
32. Flye M, Brennan M. Surgical resection of metastatic parathyroid carcinoma. *Ann Surg* 1981; 193: 425-435.
33. Obara T, Okamoto T, Ito Y, Yamashita T, Kawano M, Nishi T, Tani M, Sato K, Demura H, Fujimoto Y. Surgical and medical

management of patients with pulmonary metastasis from parathyroid carcinoma. *Surgery* 1993; 114: 1040-1048.

Correspondencia

Dr. Ezequiel G Flores Sánchez
UMAE Hospital de Especialidades Centro
Médico Nacional «Siglo XXI».
Av. Cuauhtémoc Núm. 330.
Colonia Doctores 06725 México D.F.
Teléfono: 5627-6900 Extensión: 21551
(Jefatura Endocrinología)
E-mail: ezequielfl@yahoo.com