



Cáncer de paratiroides

Jorge del Bosque-Méndez,* Omar Antonio Soto-Becerril,* Edgar Hernández-Abarca,* Mario Alberto Cervantes-González,* Leslie Cynthia Osorio-Castro,* Carlos Rodríguez-Jerez,* Héctor Luis Echeagaray-Sánchez,* Carlos Alfredo Gómez-de la Cruz*

RESUMEN

El carcinoma de paratiroides es una causa poco común de hiperparatiroidismo primario, constituye menos de 1% de los casos. El diagnóstico preoperatorio es difícil y la mayoría de los pacientes son operados por presuntos adenomas benignos. Se presenta el caso clínico de una paciente que fue sometida a paratiroidectomía izquierda por hiperparatiroidismo primario; un año después del procedimiento presenta nuevamente elevación de los niveles séricos de calcio y parathormona, por lo que se realiza una segunda intervención quirúrgica para resección de adenoma paratiroideo; sin embargo, el reporte histopatológico corresponde a carcinoma de paratiroides. Se decide realizar un tercer tiempo quirúrgico consistente en tiroidectomía total con disección ganglionar cervical de nivel central. Actualmente, la paciente se mantiene en seguimiento con respuesta estable al tratamiento.

Palabras clave: Cáncer de paratiroides, hiperparatiroidismo primario, hipercalcemia, adenoma paratiroideo.

ABSTRACT

Parathyroid carcinoma is an uncommon cause of primary hyperparathyroidism, accounting for less than 1% of cases. The preoperative diagnosis is difficult, and most patients are operated for presumed benign adenomas. The clinical case of a female patient who underwent left parathyroidectomy due to primary hyperparathyroidism is presented, however a year after the procedure she presents again elevated serum levels of calcium and parathormone, which is why a second surgical intervention is performed. Resection of parathyroid adenoma, however the histopathological report corresponds to parathyroid carcinoma. It was decided to perform a third surgical time consisting of total thyroidectomy with central level cervical lymph node dissection. Currently the patient remains in follow-up with stable response to treatment.

Key words: Parathyroid cancer, primary hyperparathyroidism, hypercalcemia, parathyroid adenoma.

INTRODUCCIÓN

El carcinoma de paratiroides (CP) es una causa poco común de hiperparatiroidismo primario, constituye menos de 1% de los casos. De acuerdo con las estadísticas en Estados Unidos, la incidencia de CP es de 0.4-0.6 por millón de habitantes por año. El diagnóstico preoperatorio es difícil y la mayoría de los pacientes son operados por presuntos adenomas benignos. Distinguir entre tejido paratiroideo benigno y maligno en el transoperatorio también es complicado. Las resecciones incompletas resultan en muy altas tasas de recurrencia, pero no existe consenso

sobre la extensión óptima de la cirugía. Sin embargo, las recomendaciones actuales indican que la resección en bloque debe incluir estructuras vecinas y evitar la ruptura y derrame tumoral. Las tasas de supervivencia a cinco años son consistentes de 76 a 85% y a 10 años se encuentran en rangos de 49 a 77%.¹

El CP generalmente se asocia a un curso indolente y lentamente progresivo. La mayoría de los pacientes se presentan con signos y síntomas de hiperparatiroidismo primario e hipercalcemia, incluyendo nefrolitiasis, nefrocalcinosis, osteopenia, fracturas patológicas, alteraciones gastrointestinales, fatiga y depresión.²

Estudios en virología de los tumores han revelado prevalencia prominente de transcripciones virales en varios tipos de tumores originados de diferentes órganos. No existe evidencia confiable de un antecedente viral de la tumorogénesis en glándulas paratiroides. No

* Servicio de Oncología Quirúrgica de Cabeza y Cuello, Hospital Juárez de México, Secretaría de Salud. Ciudad de México, México.

Recibido: 10/04/2018. Aceptado para publicación: 15/06/2018.

se encontró evidencia de secuencias similares a virus en los tumores paratiroideos mediante secuenciación del transcriptoma, lo que sugiere que otros factores pueden contribuir a atraer el sistema inmunitario al tejido del tumor paratiroideo.³

La hipocalcemia postoperatoria debida a la disfunción de las glándulas paratiroideas es la complicación más común después de la tiroidectomía total más disección central de cuello. Faltan técnicas quirúrgicas descritas que ayuden a preservar la glándula paratiroidea inferior *in situ* durante la disección central de cuello. Con base en este concepto quirúrgico se mejoró la tasa de preservación de la glándula paratiroidea *in situ* y disminuyó la incidencia de hipoparatiroidismo postoperatorio transitorio aplicando la capa «TBP», capa de timo-vaso sanguíneo-glándula paratiroidea (por sus siglas en inglés *thymus-blood vessel-inferior parathyroid gland*).⁴

El hipoparatiroidismo permanente no debería ser diagnosticado en pacientes que requieren terapia de reemplazo por más de seis meses, especialmente si se preservaron las cuatro glándulas paratiroideas.⁵

No existen estudios previos que hayan investigado la detección de glándulas paratiroideas normales y sus características mediante ultrasonido en tiempo real. De acuerdo con un estudio reportado, el ultrasonido no debe usarse para la identificación de glándulas paratiroideas normales.⁶ La frecuencia de carcinoma es alta en Tc-MIBI SPECT-CT realizada por sospecha de adenoma paratiroideo, aunque el Tc-MIBI (Tc-metoxi-isobutil-isonitrilo) SPECT/CT (tomografía computarizada por emisión de fotón único/tomografía computarizada) desempeña un papel muy importante en el diagnóstico y localización del adenoma paratiroideo, el ultrasonido parece más adecuado para identificar un carcinoma de tiroides. Esto puede influen-

ciar vitalmente la elección del régimen terapéutico en pacientes con hiperparatiroidismo primario.⁷

La cirugía de paratiroides ha sufrido muchos cambios desde su comienzo hace menos de un siglo.⁸ La paratiroidectomía radioguiada mínimamente invasiva (MIRP) es una técnica común para detectar y resecar glándulas paratiroideas normales.⁹

Se ha reportado la posibilidad de realizar un alotrasplante vascular complejo de todos los órganos del cuello (laringe, tráquea, faringe, esófago, glándulas tiroides y paratiroideas y pared cervical anterior) incluida la piel, logrando que la voz de la paciente, la respiración a través de la boca, deglución y funciones endocrinas se restauren completamente.¹⁰

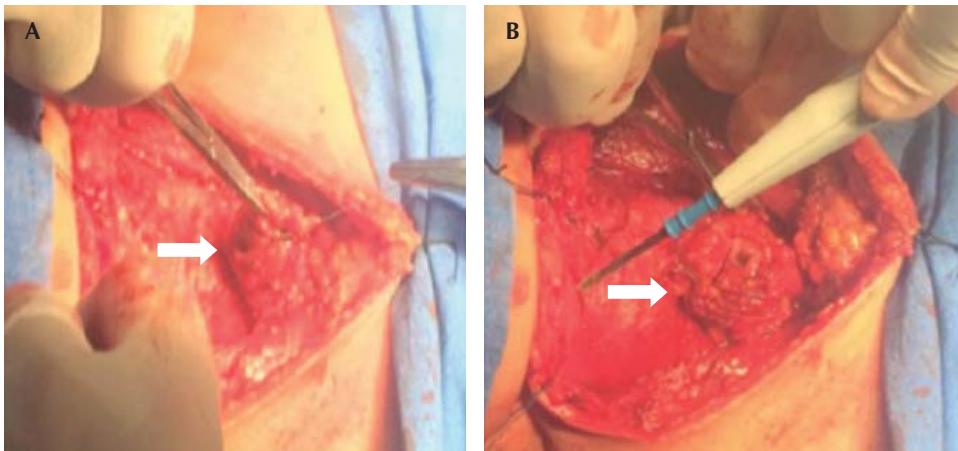
PRESENTACIÓN DEL CASO CLÍNICO

Se trata de una paciente de 20 años que inicia padecimiento con presencia de un tumor de paladar duro, valorada por cirugía maxilofacial. Se procede a realizar toma de biopsia con reporte de granuloma periférico de células gigantes. Dos meses después es valorada por el servicio de oncología quirúrgica de cabeza y cuello posterior a su referencia por endocrinología por elevación de las cifras séricas de calcio (15.2 mg/dL) y parathormona (1,053 ng/dL) y se solicita estudio de Tc-99 SESTAMIBI, mismo que reporta lesión nodular localizada posterior al lóbulo tiroideo izquierdo en toda su extensión con 32 × 27 × 19 mm de longitud, compatible con tejido paratiroideo (Figura 1). Se realiza paratiroidectomía izquierda con reporte histopatológico de glándula paratiroidea fragmentada de hasta 3 cm de eje mayor compatible con adenoma. Sin embargo, durante el seguimiento, un año después, presenta nuevamente aumento de las cifras séricas de calcio (10.5 mg/



Figura 1.

Estudio de Tc-99 SESTAMIBI con lesión posterior al lóbulo tiroideo izquierdo, de 33 × 27 × 19 mm compatible con tejido paratiroideo.

**Figura 2.**

A y B. Resección en bloque: tiroidectomía total y disección cervical central.

dL) y parathormona (60.1 mg/dL). Se envía nuevo Tc-99m SESTAMIBI, mismo que revela imagen hipercaptante en borde superior del cartílago tiroideo del lado izquierdo. Se decide reintervención quirúrgica para resección de adenoma paratiroideo, obteniendo como hallazgo quirúrgico: dos glándulas compatibles con adenomas paratiroideos de 1.5 y 1 cm respectivamente, marcando con gamma sonda sólo la de menor tamaño. En los estudios de laboratorio de control postoperatorio persiste la elevación de las cifras séricas de calcio (14.1 y 15.3 mg/dL) y parathormona (105 y 195 mg/dL) y el reporte histopatológico corresponde a aspecto morfológico consistente con carcinoma de paratiroides en dos focos de 2.4 y 1.6 cm, con lesión en borde quirúrgico, invasión a tejidos blandos adyacentes e invasión linfovascular presente; inmunohistoquímica con WT1 positivo en vasos, Ciclina D1 positivo en 50%, CD34 positivo en vaso. Se decide nuevamente intervenir quirúrgicamente, por lo que se realiza tiroidectomía total más disección de nivel cervical ganglionar central (Figura 2); sin embargo, al término de dicho procedimiento la paciente presenta estridor respiratorio intenso, por lo que se realiza traqueostomía, misma que es retirada en los cinco días posteriores al corroborarse una adecuada movilidad de las cuerdas vocales. Se decide aplicar radioterapia adyuvante. Actualmente, la paciente continúa en vigilancia postoperatoria con respuesta aceptable al manejo (Figura 3).

DISCUSIÓN

El CP no funcional es una enfermedad excesivamente rara con 31 casos reportados desde 1909. Debido al escaso número de casos de carcinoma paratiroideo no funcional, no existen recomendaciones basadas en la



Figura 3. Estudio de PET-CT con reporte de metabolismo difuso en tejidos blandos de región cervical y mediastinal en relación a cambios postradioterapia.

evidencia para su tratamiento óptimo. La cirugía, incluida la resección en bloque del carcinoma, el lóbulo tiroideo ipsilateral y el istmo junto con una disección de cuello, sólo en caso de envolvimiento linfático, son los tratamientos principales del carcinoma de paratiroides no funcional. El paciente por lo regular tiene un mal pronóstico por la detección en estadios avanzados, la relativa ineffectividad de las modalidades adyuvantes de tratamiento y la falta de parámetros adecuados para seguimiento clínico.¹¹ En



el caso presentado no se trató de un CP no funcional; sin embargo, las consideraciones respecto al tratamiento aplican en forma similar con el objetivo de intentar una mejor tasa de sobrevida y periodo libre de enfermedad.

En la literatura se han descrito falsos negativos en 5.7-14% de los cintigramas paratiroideos realizados en pacientes con hiperparatiroidismo primario con indicación quirúrgica.¹² Esta consideración nos obliga a completar un protocolo adecuado de valoración prequirúrgica en todos los pacientes con enfermedad tumoral de las glándulas paratiroideas.

Los modelos de aprendizaje basados en máquinas (del inglés «*machine learning*») demostraron en un estudio clínico que la enfermedad multiglandular puede identificarse utilizando estos métodos en forma temprana con el manejo del hiperparatiroidismo primario, ofreciendo la oportunidad de reducir el costo asociado al diagnóstico diferencial preoperatorio y operación.¹³ Desafortunadamente, en nuestro país estos modelos aún no se encuentran disponibles y no se cuenta con experiencia en el manejo de los mismos.

La inyección de suspensión de nanopartículas de carbono mejora la disección de nódulos linfáticos centrales y la identificación de glándulas paratiroideas en pacientes con carcinoma de paratiroides sometidos a reoperación, al mismo tiempo que disminuye la tasa de hipoparatiroidismo transitorio postoperatorio,¹⁴ aunque tampoco existen registros de la utilización de esta tecnología en los hospitales de nuestro país.

En análisis multivariados, el sexo femenino, la falta de uso de nanopartículas de carbón, el autotrasplante de paratiroides, la resección accidental de paratiroides y la disección bilateral de cuello fueron los factores de riesgo independientes de hipoparatiroidismo temporal, mientras que la falta de uso nanopartículas de carbón y un tumor en el polo superior de la glándula tiroides fueron los factores de riesgo independiente de hipoparatiroidismo permanente.¹⁵ La paciente del caso que nos ocupa presentó varios de los factores de riesgo tanto de hipotiroidismo temporal como permanente, lo cual corresponde con la evolución de la paciente hasta la fecha.

La levotiroxina exógena está asociada a la dificultad de la localización de las glándulas paratiroideas con ultrasonografía, pero no con MIBI. Los cirujanos deberán estar conscientes de la localización eficiente para este subconjunto de pacientes en la era de la medicina personalizada y del costo-efectividad.¹⁶ En el caso presentado no existió medicación previa con levotiroxina, lo cual de acuerdo con el estudio citado favoreció la localización en los estudios ultrasonográficos preoperatorios.

Actualmente existe un debate sobre la efectividad y seguridad de realizar cirugía de paratiroides en hospitales comunitarios de bajo volumen. Con la evolución del campo de la cirugía endocrina producir cirujanos jóvenes entrenados traerá la necesidad de expandir el nicho de la cirugía endocrina, lo que contribuirá a equilibrar el acceso a cuidados quirúrgicos de alta calidad tanto en áreas urbanas como rurales.¹⁷ En México se está tratando de adoptar estas mismas implicaciones, con el fin de descentralizar los servicios de salud de alta especialidad de las grandes ciudades y en especial de la ciudad capital del país. Desafortunadamente, son muy pocos los centros de formación de altas especialidades y subespecialidades médicas, lo cual limita la resolución de este aspecto.

La teoría de la mutación somática en el cáncer sostiene que una serie finita de mutaciones somáticas en el ácido desoxirribonucleico (ADN) resulta en la transformación de células y su progresión a malignidad;¹⁸ lo cual parece explicar parte de la fisiopatología del CP. El Hiperparatiroidismo Primario es un desorden endocrino común que se presenta como adenoma paratiroideo único, enfermedad multiglandular o raramente como un carcinoma paratiroideo.¹⁹ En nuestro caso presentado, inicialmente la paciente se abordó como un Adenoma Paratiroideo, sin embargo el curso clínico no fue adecuado, con hipercalcemia persistente, por lo que se manejó quirúrgicamente nuevamente hasta que se obtuvo el diagnóstico histológico de CP. Un estudio demostró que las glándulas paratiroideas poseen una única autofluorescencia cuando son expuestas a luz cercana al infrarrojo. Usando este efecto, es posible identificar las glándulas paratiroideas intraoperatoriamente y distinguirlas de tejido tiroideo, ganglios linfáticos y tejido adiposo.²⁰ En nuestro hospital, aún no contamos con esta tecnología disponible para aplicarla en este tipo de procedimientos quirúrgicos. Hay un grupo de pacientes quienes pueden obtener beneficios de un abordaje endoscópico.²¹ Sin embargo, aún no puede considerarse como estándar de oro para el manejo quirúrgico del CP. En el futuro, la tomografía computada 4-D podría tener un rol más central en el algoritmo de imagen.²² En forma similar, se continúan comparando otras técnicas diagnósticas que favorezcan el diagnóstico temprano del CP. Los tumores de paratiroides tienen una alta penetrancia en Neoplasia Endócrina Múltiple tipo 1, afectando el 95% de los casos.²³ Siempre se debe descartar la asociación de los tumores de paratiroides con este tipo de síndromes.



CONCLUSIONES

El CP es una enfermedad muy poco frecuente, aun en los hospitales de mayor concentración a nivel mundial; sin embargo, debe contarse con los protocolos de abordaje diagnóstico apropiados que permitan una sospecha y detección tempranas de este padecimiento.

El diagnóstico temprano de este padecimiento tumoral influye en el pronóstico y sobrevida de los pacientes.

Actualmente, existen múltiples implicaciones tanto en el diagnóstico como en la terapéutica del CP, por lo que es necesario mantenerse actualizado para brindar al paciente las mejores opciones con los recursos disponibles.

Es importante el registro y publicación de esta patología, con el fin de que contribuya a la literatura a nivel mundial por tratarse de uno de los carcinomas menos frecuentes en general.

REFERENCIAS

1. Villar-del-Moral J, Jiménez-García A, Salvador-Egea P, Martos-Martínez JM, Nuño-Vázquez-Garza JM, Serradilla-Martín M, et al. Prognostic factors and staging systems in parathyroid cancer: a multicenter cohort study. *Surgery* 2014; 156(5): 1132-44.
2. Gao Y, Yu C, Xiang F, Xie M, Fang L. Acute pancreatitis as an initial manifestation of parathyroid carcinoma. A case report and literature review. *Medicine (Baltimore)* 2017; 96(44): e8420.
3. Verdelli C, Avagliano L, Guarneri V, Cetani F, Ferrero S, Vicentini L, et al. Expression, function, and regulation of the embryonic transcription factor TBX1 in parathyroid tumors. *Lab Invest* 2017; (12): 1488-99.
4. Wang JB, Wu K, Shi LH, Sun YY, Li FB, Xie L. *In situ* preservation of the inferior parathyroid gland during central neck dissection for papillary thyroid carcinoma. *Br J Surg* 2017; 104(11): 1514-22.
5. Villarroya-Marquina I, Sancho J, Lorente-Poch L, Gallego-Otaegui L, Sitges-Serra A. Time to parathyroid function recovery in patients with protracted hypoparathyroidism after total thyroidectomy. *Eur J Endocrinol* 2018; 178(1): 105-13.
6. Ha TK, Kim DW, Jung SJ. Ultrasound detection of normal parathyroid glands: a preliminary study. *Radiol Med* 2017; (11): 866-70.
7. Guo R, Wang J, Zhang M, Zhang M, Meng H, Zhang Y, et al. Value of 99m Tc.-MIBI SPECT/CT parathyroid imaging and ultrasonography for concomitant thyroid carcinoma. *Nucl Med Commun* 2017; 38(8): 676-82.
8. Sethi N, England RJA. Parathyroid surgery: from inception to the modern day. *Br J Hosp Med (Lond)* 2017; 78(6): 333-7.
9. Jangjoo A, Sadeghi R, Mousavi Z, Mohebbi M, Khaje M, Asadi M. Minimally invasive radioguided parathyroid surgery using low-dose Tc-99m-MIBI- comparison with standard high dose. *Endokrynol Pol* 2017; 68(4): 398-401.
10. Grajek M, Maciejewski A, Giebel S, Krakowczyk Ł, Ulczok R, Szymczyk C, et al. First complex allotransplantation of neck organs: larynx, trachea, pharynx, esophagus, thyroid, parathyroid glands, and anterior cervical wall: a case report. *Ann Surg* 2017; 266(2): e19-e24.
11. Wang L, Han D, Chen W, Zhang S, Wang Z, Li K, et al. Non-functional parathyroid carcinoma: a case report and review of the literature. *Cancer Biol Ther* 2015; 16(11): 1569-76.
12. Paillahueque G, Massardo T, Barberán M, Ocares G, Gallegos I, Toro L, et al. False negative spect parathyroid scintigraphy with sestamibi in patients with primary hyperparathyroidism. *Rev Med Chil* 2017; 145(8): 1021-7.
13. Imbus JR, Randle RW, Pitt SC, Sippel RS, Schneider DF. Machine learning to identify multigland disease in primary hyperparathyroidism. *J Surg Res* 2017; 219: 173-9.
14. Su AP, Wang B, Gong YP, Wu WS, Gong RX, Li ZH, et al. Carbon nanoparticles facilitate lymph nodes dissection and parathyroid glands identification in reoperation of papillary thyroid cancer. *Medicine (Baltimore)* 2017; 96(44): e8380.
15. Su A, Wang B, Gong Y, Gong R, Li Z, Zhu J. Risk factors of hypoparathyroidism following total thyroidectomy with central lymph node dissection. *Medicine (Baltimore)* 2017; 96(39): e8162.
16. Ayers RR, Tobin K, Sippel RS, Balentine C, Elfenbein D, Chen H, et al. Does levothyroxine administration impact parathyroid localization? *J Surg Res* 2015; 198(2): 360-5.
17. Neychev VK, Ghanem M, Blackwood SL, Aragon Han P, Fazeli R, Schneider E, et al. Parathyroid surgery can be safely performed in a community hospital by experienced parathyroid surgeons: a retrospective cohort study. *Int J Surg* 2016; 27: 72-6.
18. Shi Y, Azimzadeh P, Jamingal S, Wentworth S, Ferlitch J, Koh J, et al. Polyclonal origin of parathyroid tumors is common and is associated with multiple gland disease in primary hyperparathyroidism. *Surgery* 2018; 163(1): 9-14.
19. Haglund F, Hallström BM, Nilsson IL, Höög A, Juhlin CC, Larsson C. Inflammatory infiltrates in parathyroid tumors. *Eur J Endocrinol* 2017; 177(6): 445-53.
20. Ladurner R, Sommerey S, Arabi NA, Hallfeldt KKJ, Stepp H, Gallwas JKS. Intraoperative near-infrared autofluorescence imaging of parathyroid glands. *Surg Endosc* 2017; 31(8): 3140-5.
21. Martos-Martínez JM, Sacristán-Pérez C, Pérez-Andrés M, Durán-Muñoz-Cruzado VM, Pino-Díaz V, Padillo-Ruiz FJ. Prevertebral cervical approach: a pure endoscopic surgical technique for posterior mediastinum parathyroid adenomas. *Surg Endosc* 2017; 31(4): 1930-5.
22. Hoang JK, Williams K, Gaillard F, Dixon A, Sosa JA. Parathyroid 4D-CT: Multi-institutional international survey of use and trends. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2016; 155(6): 956-60.
23. Christakis I, Busaidy NL, Cote CJ, Williams MD, Hyde SM, Silva Figueroa AM, et al. Parathyroid carcinoma and atypical parathyroid neoplasm in MEN1 patients: a clinicopathologic challenge. The MD Anderson case series and review of the literature. *Int J Surg* 2016; 31: 10-6.

Solicitud de sobretiros:

Edgar Hernández Abarca
Unidad Habitacional Lomas de Sotelo
Edificio 10A, Departamento 402,
Col. Lomas de Sotelo,
Deleg. Miguel Hidalgo, C.P. 11200,
Ciudad de México.
Correo electrónico: abarca840708@gmail.com