

❖ CARCINOMA DE PARATIROIDES

Calabretta J. Matías (*), Adan Roque (), Carrizo Fernando (***)**.

(*) Servicio de Endocrinología

() Departamento de Cirugía de Cabeza y Cuello**

(*) Departamento de Anatomía Patológica**

El hiperparatiroidismo primario (HPP) es una enfermedad caracterizada por la producción autónoma de hormona paratiroidea (PTH). La causa más frecuente de esta patología es el adenoma paratiroideo, en menor porcentaje la hiperplasia de las glándulas y únicamente 0,5-5% de los casos de HPP son causados por el carcinoma de paratiroides ^(1,2).

No es conocida su etiología, pero se lo asoció a factores de riesgo como la insuficiencia renal crónica, HPP aislado familiar e irradiación en cuello ⁽³⁾.

El carcinoma de paratiroides afecta por igual a ambos sexos (a diferencia del HPP que es más frecuente en las mujeres), y se presenta aproximadamente a los 48 años, es decir, una década antes que el HPP ⁽⁴⁾.

La presentación clínica se relaciona principalmente con la mayor secreción de PTH en lugar de la carga tumoral. La hipercalcemia es la causa principal de morbimortalidad, siendo en general los niveles de calcemia mayores a 14 mg/dl, a diferencia del HPP donde la calcemia se presenta de 1 a 2 mg/dl por encima de los niveles normales ⁽⁵⁾. La clínica de hipercalcemia es inespecífica, y se presenta como fatiga, mialgias, artralgias, náuseas, vómitos, depresión, poliuria y polidipsia, pero estas manifestaciones se encuentran en la mitad de los pacientes. Se asocia en forma concomitante con compromiso renal como litiasis renal, nefrocalcinosis y deterioro de la función renal; y con compromiso óseo como osteoporosis, osteopenia o lesiones por osteítis fibrosa quística. Los pacientes con carcinoma de paratiroides presentan riesgo de desarrollar pancreatitis y anemia.

Además de la hipercalcemia marcada, los valores de PTH son característicamente muy elevados, 2 a 10 veces el nivel normal, mientras que en el HPP los valores de PTH rara vez superan 2 a 3 veces el nivel normal. Puede evidenciarse elevación de la fosfatasa alcalina, resultado de una mayor afección ósea ⁽⁶⁾.

Se reporta en el 50% de los casos de carcinoma de paratiroides una masa indurada en el cuello a la palpación, a diferencia del HPP, que solo se encuentra en un 1%. Este carcinoma generalmente afecta las glándulas paratiroideas inferiores ^(7,8).

El carcinoma de paratiroides compromete generalmente a los ganglios linfáticos locoregionales, (nivel VI y VII). Muy rara vez afecta ganglios linfáticos en el compartimiento lateral del cuello (nivel II, III, IV y V) ⁽⁹⁾.

Las metástasis a distancia ocurren con mayor frecuencia en pulmón en la mayoría de los casos ^(10,11). Otros sitios descritos de metástasis son el hueso, cerebro, piel, hígado, mediastino, glándulas suprarrenales y páncreas ^(12,13).

El diagnóstico se sospecha a partir de la clínica y hallazgos de laboratorio. Los estudios de localización incluyen el centellograma con sestamibi, la ecografía cervical y la tomografía y/o resonancia magnética de cuello y tórax. En casos en que los estudios convencionales no localizan la lesión tumoral, el PET con 18-F colina puede ser un estudio útil ⁽¹⁴⁾. No se recomienda la biopsia preoperatoria de pacientes con sospecha de carcinoma de paratiroides debido al riesgo de realizar siembra tumoral con la aguja. Debido a que los pacientes con carcinoma paratiroideo a menudo presentan los mismos síntomas que los pacientes con HPP, el diagnóstico a menudo se realiza intraoperatoriamente ⁽¹⁵⁾.

La resección quirúrgica completa es el tratamiento más eficaz. Por este motivo es importante considerar los elementos sospechosos clínicos y hallazgos intraquirúrgicos sugestivos de carcinoma para determinar la técnica quirúrgica adecuada ⁽¹⁶⁾.

La resección quirúrgica en bloque incluye el lóbulo tiroideo ipsilateral y la exploración del compartimiento ganglionar, con verificación de la normalización de los niveles intraoperatorios de PTH.

Macroscópicamente suele presentarse como un tumor firme, gris, pobremente circunscrito, y adherido a tejidos y estructuras vecinas como la glándula tiroidea, tejidos musculares y nervio laríngeo recurrente ⁽¹⁷⁾.

Los únicos marcadores patognomónicos de malignidad son el grado de invasión vascular e invasión a órganos adyacentes, ya que se los relaciona con el grado de recidiva y metástasis tumoral. El tamaño tumoral no tiene un papel pronóstico ⁽¹⁸⁾. Las células tumorales se pueden disponer con un patrón trabecular o en roseta. La morfología nuclear varía entre pleomorfismo con cromatina agrupada y nucléolos agrandados.

Según la American Joint Committee on Cancer 2018 no hay datos suficientes para proponer un estadio anatómico y los grupos pronósticos para el carcinoma de paratiroides ⁽¹⁹⁾.

El manejo postoperatorio incluye el monitoreo del calcio sérico, ya que estos pacientes pueden presentar el síndrome del hueso hambriento, y requerir tratamiento con calcio y calcitriol por semanas o meses ⁽²⁰⁾.

En los carcinomas no resecables el tratamiento debe tener como objetivo controlar la hipercalcemia con hidratación, bifosfonatos endovenosos y agentes calcimiméticos, como el cinacalcet, droga aprobada para el tratamiento de la hipercalcemia en pacientes con insuficiencia renal crónica y carcinoma de paratiroides.

La recurrencia es muy frecuente, 40-60% en los primeros años luego de la cirugía inicial, aumentando la tasa de complicaciones postquirúrgicas por las múltiples cirugías siguientes ⁽²¹⁾.

Los tratamientos adyuvantes incluyen la radioterapia como opción. Aunque este carcinoma es usualmente radioresistente, la tasa de recurrencia en aquellos pacientes tratados con radioterapia fue menor ⁽²²⁾.

La quimioterapia es generalmente inefectiva en estos carcinomas ⁽²³⁾.

TNM según AJCC 8va Edición

- 4 - Wynne A, Hereden J, Carney J, Fitzpatrick LA. Parathyroid carcinoma: clinical and pathological features in 43 patients. *Medicine* 71: 197-205, 1992.
- 5 - Shortell CK, Andrus CH, Phillips CE Jr, Schwartz SI. Carcinoma of the parathyroid gland: A 30-year experience. *Surgery* 110: 704-8, 1991.
- 6 - Burney RE, Jones KR, Christy B, Thompson NW. Health status improvement after surgical correction of primary hyperparathyroidism in patients with high and low preoperative calcium levels. *Surgery* 125: 608-14, 1999
- 7 - Hundahl SA, Fleming ID, Fremgen AM, Menck HR. Two hundred eighty-six cases of parathyroid carcinoma treated in U.S. between 1985-1995: a National Cancer Data Base Report. *Cancer* 86: 538-44, 1999.
- 8 - Snover DC, Foucar K. Mitotic activity in benign parathyroid disease. *Am J Clin Pathol* 37: 1370-8, 1984.
- 9 - Schulte KM, Talat N, Miell J, Moniz C, Sinha P, Diaz-Cano S. Lymph node involvement and surgical approach in parathyroid cancer. *World journal of surgery*. 34(11):2611-2620, 2010.
- 10 - Busaidy NL, Jimenez C, Habra M A, et al. Parathyroid carcinoma: a 22-year experience. *Head & neck* 26(8):716-726, 2004.
- 11 - Iihara M, Okamoto T, Suzuki R et al. Functional parathyroid carcinoma: Long-term treatment outcome and risk factor analysis. *Surgery* 142(6):936-943, 2007.
- 12 - Villar-del-Moral J, Jimenez-Garcia A, Salvador-Egea P. et al. Prognostic factors and staging systems in parathyroid cancer: a multicenter cohort study. *Surgen* 156(5): 1132-1144, 2014.
- 13 - Li M, Lu H, Gao Y. FDG-avid parathyroid carcinoma with FDG-avid bone metastases on PET/CT images. *Clinical nuclear medicine* 38(11):916-918, 2013.
- 14 - Deandreis D, Terroir M, Al Ghuzlan A, Berdelou A, Lacroix L, Bidault F et al. 18Fluorocholine PET/CT in parathyroid carcinoma: a new tool for disease staging? *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 1941-1942, 2015.
- 15 - Quinn CE, Healy J, Lebastchi AH. et al. Modern experience with aggressive parathyroid tumors in a high-volume New England referral center. *Journal of the American College of Surgeons* 220(6): 1054-1062, 2015.
- 16 - Lee JE: Predicting the presence of parathyroid carcinoma. *Ann Surg Oncol* 12: 1-2, 2005.
- 17 - DeLellis RA: Parathyroid carcinoma. An overview. *Adv Anat Pathol* 12:53-61, 2005.
- 18 - Golden A, Canary JL, Kerwin DM. Concurrence of hyperplasia and neoplasia of the parathyroid glands. *Am J Med* 38: 562-78, 1965.

19 - Amin MA, Greene FL, Edge S, Schilsky RL, Gaspar LE. *AJCC Cancer Staging Manual*. 8th ed. New York: Springer; 2017.

20 - OHE, Monique Nakayama et al. Parathyroid carcinoma and hungry bone syndrome. *Arq Bras Endocrinol Metab* 57:79-86, 2013.

21 - G.L. Clayman, H.E. Gonzalez and A. El-Naggar, et al. Parathyroid carcinoma: evaluation and interdisciplinary management. *Cancer* 100:900–905, 2004.

22 - N.D. Munson, R.L. Foote and R.C. Northcutt, et al. Parathyroid carcinoma: is there a role for adjuvant radiation therapy? *Cancer* 98:2378–2384, 2003.

23 - Bukowski RM, Sheeler L, Cunningham J, et al. Successful combination chemotherapy for metastatic parathyroid carcinoma. *Arch Intern Med*; 144 (2):399–400, 1984.