

Carcinoma paratiroideo

Un problema diagnóstico

Dres. Ricardo Lista ⁽¹⁾, Andrea Ruiz ⁽²⁾, Juan Carlos Folonier ⁽²⁾, Raúl Morelli Brum ⁽³⁾

Resumen

El carcinoma paratiroideo es una enfermedad rara, resulta muy importante para los cirujanos conocer las dificultades diagnósticas y terapéuticas.

Presentamos dos nuevos casos clínicos nacionales, analizando a raíz de ellos dichas dificultades basándonos en nuestra experiencia en cirugía paratiroidea y los datos de la literatura.

Palabras clave:

Carcinoma
Glándulas paratiroides

Abstract:

Parathyroid carcinoma is a rare disease concerning which it is of the utmost importance for the surgeon to know the difficulty in diagnosis and in this therapy.

The paper presents two new national clinical cases and analyzes difficulties entailed, based on

Clínica Quirúrgica "F" (Dir. Prof. Dr. R. Morelli Brum) Hospital de Clínicas. Facultad de Medicina. Montevideo.

the author's experience in parathyroid surgery and on literature data.

Key words:

Carcinoma
Parathyroid Glands

Carcinoma paratiroideo un problema diagnóstico

El cáncer de paratiroides es un tumor muy poco frecuente; es la causa del 1 al 5% del total de los hiperparatiroidismos primarios^(1, 2). Aunque su frecuencia es baja es muy importante que el cirujano sea capaz de reconocerlo en la operación inicial, porque sólo así se obtiene la mayor probabilidad de curación^(2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10).

El diagnóstico diferencial entre el hiperparatiroidismo primario benigno y el hiperparatiroidismo primario maligno es difícil⁽²⁾.

Frecuentemente el diagnóstico diferencial se realiza varios años después de la operación inicial: al aparecer la recurrencia de la hipercalcemia ésta testimonia la recidiva tumoral.

El diagnóstico preoperatorio de certeza no es posible, pero existen elementos clínicos y de la ex-

Presentado en la Sociedad de Cirugía del Uruguay el 3 de octubre de 2001.

⁽¹⁾ Ex Prof. Adj. Clínica Quirúrgica

⁽²⁾ Asistentes Clínica Quirúrgica

⁽³⁾ Prof. Clínica Quirúrgica

Correspondencia: Tiburcio Gómez 1565. CP 11600. Montevideo, Uruguay. (Dr. Ricardo Lista).

ploración intraoperatoria que permiten sospechar el diagnóstico. Analizar estos elementos e ilustrar la secuencia de diagnóstico y el tratamiento es nuestro propósito en esta comunicación.

¿Cuándo debemos sospechar clínicamente un cáncer paratiroideo?

La mayoría de los pacientes con carcinoma paratiroideo se presentan con hiperparatiroidismo grave.^(10, 11, 12) Existen raros casos de carcinomas paratiroides no funcionantes.^(3, 6, 13)

La evolución de los síntomas pueden ser larvada, mantenida por largos años, hasta arribar al diagnóstico. En este curso insidioso puede existir una exacerbación de los síntomas, “tormenta paratiroidea”, o presentarse inicialmente como un hiperparatiroidismo grave.

Desde el punto de vista epidemiológico la edad de presentación es 10 años menor que la del hiperparatiroidismo primario benigno (HPTpB); éste se presenta con más frecuencia entre la tercera y cuarta década de la vida.^(2, 14) La relación al sexo es similar para hombres y mujeres, a diferencia de lo que ocurre en el hiperparatiroidismo primario benigno que predomina en mujeres.

El 39 a 75% de los pacientes con carcinoma paratiroideo presentan muy altos niveles de calcio sérico mayor a 3.5 mmol/l-14 mg/dl.^(2, 14)

La hormona paratiroidea también está más elevada que en los casos de HPTpB.^(2, 14)

Una masa palpable cervical se encuentra en el 32 al 10% de los carcinomas, y raramente en los adenomas.^(2, 10, 15, 16)

La enfermedad ósea, tumor de Brown's y osteitis fibrosa quística está presente en un 46 a 73% de los carcinomas y en menos del 10% de los pacientes con lesiones benignas.^(4, 12)

La aparición simultánea de reabsorción subperióstica y litiasis renal es poco frecuente en el hiperparatiroidismo primario benigno, pero puede observarse hasta en el 25% del maligno.⁽²⁾

Los síntomas neurológicos, pancreatitis (15%), nefrolitiasis y enfermedad general son más frecuentes en el carcinoma.⁽¹⁷⁾

¿Cómo debemos dirigir el estudio preoperatorio de un hiperparatiroidismo primario?

La valoración debe incluir la dosificación de calcio y fosfato séricos, la dosificación de fosfatasa alcalina (FA), hidroxiprolinuria, cloro sérico y la determinación de PTHi (Hormona paratiroidea intacta). Debe incluirse el estudio radiológico de: mano, cráneo, hombro y cualquier deformidad ósea.

Para la localización del tumor paratiroideo se pueden solicitar: ecografía, gammagrama 99mTc MIBI, TAC cervical con contraste intravenoso y resonancia nuclear magnética (RMN).

¿Cuáles son los hallazgos que deben hacer sospechar al carcinoma paratiroideo?

Hiperparatiroidismo grave, masa palpable cervical, hipercalcemia mayor de 14 mg/dl, PTH más de 10 veces por arriba de su valor normal y estos son los elementos clínicos y de laboratorio que con más frecuencia se asocian al carcinoma paratiroideo.

Los estudios imagenológicos además de localizar el tumor paratiroideo, pueden aportar datos de valor en la sospecha diagnóstica, como una gruesa masa adherente a tejidos vecinos. Estos también son útiles en el diagnóstico de metástasis y éstas por sí mismas confirman el diagnóstico de cáncer.^(6, 10, 12)

Diagnóstico intraoperatorio

También el diagnóstico intraoperatorio suele ser complejo. El 40% de los carcinomas paratiroides presentan una cápsula fibrosa adherente que hace difícil la movilización de la glándula. El tamaño y la adherencia a estructuras vecinas (la glándula tiroides, el nervio recurrente), la coloración blan-

co-grisácea, así como la firmeza y fibrosis del tumor paratiroideo son elementos de valor diagnóstico para el cirujano.⁽²⁾

La biopsia no se recomienda por el riesgo de siembra tumoral, a su vez la consulta intraoperatoria con el patólogo, no resuelve el problema diagnóstico; los cortes por congelación, y la citología son de valor muy limitado para diferenciar el adenoma del carcinoma y esta definición se difiere para el estudio luego de la inclusión en parafina del material.

Por lo tanto es responsabilidad del cirujano el diagnóstico y la conducta quirúrgica que debe emprenderse.

Diagnóstico patológico

El estudio histológico constituye la piedra angular en el diagnóstico definitivo pero existen en la literatura diferentes criterios para el mismo.^(4, 8, 17, 18, 19) Los criterios más utilizados son los descritos por Castleman 1973⁽⁸⁾

Criterios de Castleman

1. Invasión capsular
2. Trabeculación fibrosa
3. Invasión vascular
4. Mitosis
5. Disposición nuclear perivascular en empalizada.

Tratamiento

Hay consenso en que la resección en bloque es la operación inicial ideal y fundamental para obtener un buen resultado oncológico.^(3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 12) La no resección de los tejidos vecinos junto con el tumor puede ser responsable de la diseminación local y la posterior recurrencia.

El fundamento de la resección en bloque es eliminar el riesgo de diseminación local, para lo cual es imprescindible no lesionar la cápsula del tumor. La resección debe incluir el tumor paratiroideo jun-

to con el lóbulo tiroideo, el tejido conectivo peritraqueal y el timo ipsilateral; si el nervio recurrente no fuera fácilmente separable hay que resecarlo para lograr una intervención oncológicamente segura.

La existencia de ganglios linfáticos regionales, es muy poco frecuente en la primera operación, y se recomienda la linfadenectomía cervical sólo cuando los ganglios están aumentados de volumen o comprometidos.^(4, 5, 7, 10, 19)

Si el diagnóstico de cáncer paratiroideo fue realizado en el estudio anatomopatológico definitivo y no se sospechó en la operación inicial, la resección tumoral simple puede ser curativa ya que se trata de tumores poco agresivos. La reintervención puede diferirse entonces hasta tener la certeza de recurrencia tumoral.^(4, 17)

Anteriormente se consideraba muy importante la reintervención precoz resecando estructuras vecinas. Actualmente se considera la reintervención ante hipercalcemia persistente o si los estudios imagenológicos demuestran la presencia de recidiva tumoral.^(4, 17)

Seguimiento

La dosificación de calcio en sangre es el indicador más seguro de recurrencia tumoral, debiéndose realizar la misma inicialmente cada 3 meses. También la dosificación seriada de PTHi es útil y un aumento brusco de ésta obliga a la búsqueda de recurrencia.

La mayor frecuencia de recidiva se presenta en los primeros tres años de la resección inicial,⁽⁸⁾ siendo la forma local más frecuente que las metástasis por vía linfática o hemática.^(6, 10, 12) Las metástasis sistémicas tienen la particularidad de evolucionar lentamente con aumentos progresivos de la calcemia.

Frente a la recidiva tumoral se aconseja el tratamiento quirúrgico, salvo en aquellos pacientes que tienen metástasis hematógenas múltiples.

Los pacientes que tienen un intervalo libre de enfermedad prolongado y presentan una recidiva se benefician de un tratamiento quirúrgico agresivo.

vo; aquellos que presentan una clínica severa mejoran espectacularmente cuando se reseca el tumor recurrente.⁽²⁾

Pronóstico

La supervivencia a 5 años es aproximadamente del 50%. Algunos pacientes sobreviven varios años con metástasis conocidas.^(4, 9, 11)

La recidiva tumoral se ve en el 30 a 65% de los casos, la mayoría de éstas se registran en los primeros 3 años luego de la operación inicial.

La causa más frecuente de muerte en estos pacientes es por hipercalcemia incontrolable.⁽²⁾

Presentación de casos clínicos

Se presentan dos nuevos casos clínicos nacionales que ilustran diagnóstico, manejo terapéutico y evolución del cáncer paratiroideo. El primer caso clínico en nuestro medio fue presentado en 1994 por el Prof. Dr. Bolívar Delgado.⁽²⁰⁾

Caso clínico Nº 1

SF 56 años. HC 654410

Comienza 5 años antes del ingreso con dolor, parestesias y disminución de fuerzas de MMII y dolor en columna lumbar.

En los dos años antes del ingreso consulta traumatólogo en dos oportunidades por fractura de clavícula y de puño frente a traumatismos mínimos.

En los últimos dos años dificultad en la bipedestación y en la marcha, llevándola a la postración. Destacándose del examen al ingreso disminución global de la talla y modificación del eje de los miembros.

Calcemia: 17 mg/dl – PTH: 1315.6 pg/dl

Ecografía: a nivel de la logia tiroidea izquierda, nódulo sólido de 30 mm de diámetro mayor que hace cuerpo con el polo inferior de la glándula tiroidea que puede corresponder a la glándula paratiroidea.

Gammagrama: 99m TcMIBI: zona de hipercaptación en el polo inferior del lóbulo izquierdo del tiroides que corresponde a la glándula paratiroidea.

Se opera el 3/8/94

Exploración: en relación al polo inferior del lóbulo izquierdo de la glándula tiroidea, tumoración de 3 x 4 cms., polilobulada, firme con áreas fibrosas, que infiltra el lóbulo tiroideo. Sin adenomegalias.

Procedimiento: Resección en bloque del tumor con el lóbulo tiroideo izquierda e istmectomía, incluyendo el tejido celuloadiposo de la logia tiroidea. Se identifica el nervio recurrente izquierdo que se encuentra indemne.

Anatomía patológica definitiva: los cortes muestran una neoformación sólida, con numerosos tabiques conectivo-vasculares con vasos congestivos. En algunas áreas se identifican zonas de fibrosis que delimitan la neoplasia. Dicha neoformación está constituida en su mayoría por células monomorfas, algunas de mayor tamaño, con núcleos hipercromáticos, con escaso citoplasma, en extensas áreas eosinófilo y en otras claro.

Crece infiltrando la cápsula en forma de nódulos y cordones.

La cápsula está muy engrosada a expensas de tejido conectivo fibrovascular. Hay áreas de crecimiento perivascular, llegando en focos al sector subendotelial; se destaca la presencia de algún émbolo neoplásico vascular.

En uno de los cortes se aprecia tejido tiroideo, con células medianas y grandes y material coloidal, sin infiltración en los cortes estudiados.

En suma: carcinoma paratiroideo con infiltración de la cápsula, angiointervención, crecimiento perivascular, con focos subendoteliales de neoplasia.

Comentario:

La forma clínica de presentación es la típica de los hiperparatiroidismos primarios, centrada por la presencia de sintomatología referida al sistema osteomuscular y general, con complicaciones de esta

enfermedad como lo son las fracturas frente a traumatismos mínimos.

Los datos obtenidos de la valoración paraclínica lo confirman por la hipercalcemia y el aumento de la PTH. Los valores francamente elevados nos hacen sospechar el carcinoma paratiroideo como entidad nosológica causante del hiperparatiroidismo primario.

La imagenología en este caso sólo aporta la localización de la glándula patológica y no permite avanzar a la posible etiología.

La exploración operatoria, si aporta datos de valor diagnóstico, como los son la adherencia firme al lóbulo tiroideo y la presencia de tejido fibroso en el tumor. Es aquí donde la experiencia del cirujano juega un rol trascendente, porque el reconocimiento de estos caracteres macroscópicos guiará la conducta quirúrgica óptima para asegurar el mejor pronóstico oncológico al paciente. En este caso lo antedicho y la sospecha preoperatoria fueron la guía para realizar el tratamiento correcto.

El estudio anatomopatológico diferido permitió certificar el diagnóstico. En el postoperatorio el paciente ingresó en el protocolo de seguimiento que mostramos y hasta el momento actual las calcemias son normales.

Caso clínico N° 2

SM 61 años HC: 780091

11/97 Consulta en policlínica de Urología donde se le diagnosticó litiasis urinaria múltiple. Se somete a litotricia extracorpórea y a tratamiento quirúrgico. 4/99 Calcemia: 12.9 mg/dl – PTH 830 pg/dl (11 a 62 pg/ml) FA: 456 UI/I (270 UI/I). Ecografía cervical: glándula tiroides normal, por detrás del lóbulo tiroideo derecho, tumoración sólida redondeada de 15 mm de diámetro.

Gammagrama: 99 Tc MIBI. No existe definición centellográfica de hipercaptación paratiroidea.

RMN cervical: por detrás del lóbulo derecho de la glándula tiroides, junto al esófago, se ve un

proceso bien limitado de 17 x 13 mm que puede corresponder a la glándula paratiroides aumentada de tamaño.

8/99 Se opera, siendo los hallazgos intraoperatorios, tiroides normal, en la cara inferior del lóbulo tiroideo derecho, en la topografía de la paratiroides inferior, tumoración dura de 5 x 4 cm, que adhiere al parénquima tiroideo, y desplaza al nervio recurrente. Se realiza la resección del tumor y el lóbulo tiroideo derecho en bloque, respetando el nervio recurrente que se separa con facilidad del tumor. Biopsia extemporánea de la pieza de resección: parénquima paratiroideo patológico con tractos de fibrosis importante entre las células (este elemento se describe en los carcinomas, pero no es exclusivo de ellos, puede verse en patología benigna), se difiere el diagnóstico para el estudio por inclusión.

Anatomía patológica definitiva: la lesión paratiroidea invade el tejido adiposo periglandular y también el parénquima tiroideo vecino, se trata de nidos y playas de células claras y oxifilas con marcada irregularidad nuclear, con 6 mitosis en 50 campos de gran aumento (incluyendo hasta 2 mitosis en un solo campo), los islotes están separados entre sí por tractos de tejido conectivo desmoplásico. Hay varias imágenes de angiointervención carcinomatosa.

En suma: la lesión es compatible morfológicamente con un carcinoma primitivo de la glándula paratiroides.

Comentario:

Esta situación clínica debe reconocerse como una de las formas de presentación del hiperparatiroidismo primario, con litiasis renal, hipercalcemia no muy marcada con PTH elevada. Los estudios imagenológicos coincidieron en la localización de un tumor probablemente paratiroideo en la topografía de las paratiroides derechas. El gammagrama no aportó datos de valor diagnóstico y el paciente se operó con diagnóstico de hiperparatiroidismo primario, sin elementos clínicos ni paraclí-

cos de sospecha de un carcinoma paratiroideo. Fue en la exploración operatoria donde el cirujano, entrenado en cirugía paratiroidea, sospechó el carcinoma y realizó el tratamiento indicado de resección en bloque del tumor con el lóbulo tiroideo correspondiente.

El estudio extemporáneo de la pieza de resección, demostró no ser útil y confirma las dificultades diagnósticas de éste en cortes por congelación.

Finalmente el diagnóstico presumido oportunamente por el cirujano fue certificado por el estudio anatomopatológico definitivo.

En el seguimiento de este enfermo hasta el momento actual, las calcemias son normales.

Conclusiones

Hemos visto que se trata de una patología poco frecuente, en la cual el cirujano debe asumir una gran responsabilidad tanto en los aspectos diagnósticos, como en la conducta terapéutica emprendida en la operación inicial, signando el pronóstico vital del paciente.

De lo analizado queda claro que para resolver este problema diagnóstico es indispensable la experiencia del cirujano en patología paratiroidea. Sólo él durante el acto operatorio basado en la exploración y conocimientos tiene que decidir la resección en bloque, la que puede llegar a incluir al nervio recurrente. Situación que tiene un resultado deletéreo y que puede tener compromiso médico-legal para el cirujano. Como señaló el Dr. Luis Cazabán en 1969: "El hiperparatiroidismo se caracteriza por su dificultad diagnóstica y por los problemas complejos que plantea su tratamiento".

Bibliografía

- 1) Flyie, M.W.; Brennan, M.F.: Surgical resection of metastatic parathyroid carcinoma. *Ann Surg* 1981, 193: 425-35.
- 2) Fujimoto, Y.; Obara, T.: How to recognize and treat parathyroid carcinoma. *Surg Clin North Am* 1987, 67:343-57.
- 3) Aldinger, K.A.; Hickey, R.C.; Ibáñez, M.I.; Samaan, N.A.: Parathyroid Carcinoma: A clinical study of seven cases of functioning and nonfunctioning parathyroid cancer. *Cancer* 1982, 49: 388-97.
- 4) Fujimoto, Y.; Obara, T.; Yto, Y.; Kanazawa, K.; Aiyoshi, Y.; Nobori, M.: Surgical treatment of ten cases of parathyroid carcinoma: Importance of an initial en bloc tumor resection. *World J Surg* 1984, 8: 392-400.
- 5) Fujimoto, Y.; Obara, T.; Ito, Y.; Kodama, T.; Nobori, M.; Ebihara, S.: Localization and surgical resection of metastatic parathyroid carcinoma. *World J Surg* 1986, 10: 539-47.
- 6) Holmes, E.C.; Morton, D.L.; Katchama, S.: Parathyroid carcinoma: A collective review. *Ann Surg* 1969, 169: 631-40.
- 7) Jaman, W.T.; Myers, R.T.; Marshall, R.B.: Carcinoma of the parathyroid. *Arch Surg* 1978, 113: 123-5.
- 8) Schanz, A.; Castleman, B.: Parathyroid carcinoma: a study of 70 cases. *Cancer* 1973, 31: 600-5.
- 9) Van Heerden, J.A.; Weiland, L.H.; ReMine, W.H.; Walls, J.T.; Purnelli, D.C.: Cancer of the parathyroid glands. *Arch Surg* 1979, 114: 475-80.
- 10) Wang, C.A.; Gaz, R.D.: Natural history of parathyroid carcinoma: diagnosis, treatments, results. *Am J Surg* 1985, 149: 522-7.
- 11) Ellis, H.A.; Floyd, M.; Herbert, F.K.: Recurrent hyperparathyroidism due to parathyroid carcinoma. *J. Clin Pathol* 1971, 24: 596-604.
- 12) Shane, E.; Bileskian, J.P.: Parathyroid carcinoma. A review of 62 patients. *Endocrin Rev.* 1982, 3: 218-26.
- 13) Anderson, B.J.; Samaan, N.A.; Vasilopoulou-Sellin, R.; Ordóñez, N.L.; Hickey, R.C.: Parathyroid carcinoma: Features and difficulties in diagnosis and management *Surgery* 1983, 94: 906-15.
- 14) Hakaim, A.G.; Esselstyn, C.B.: Parathyroid carcinoma: 50 years experience at the Cleveland Clinic Foundation. *Cleve Clin J Med* 1993, 60: 331-5.
- 15) Favia, G.; Lumachi, F.; Polistina, F. et al: Parathyroid carcinoma: Sesteen new cases and suggestions for correct management. *World J Surg* 1998, 22: 1225-30.
- 16) Shane, E.: Parathyroid carcinoma. *Curr Ther Endocrinol Metab* 1994, 5: 522-5.
- 17) Pasieka, J.L.: Parathyroid carcinoma. *Oper. Tech Gen Surg* 1999, 1:71-84.
- 18) Bondeson, L.; Sandelin, K.; Grimelius, L.: Histopathological variables and DNA cytometry in parathyroid carcinoma. *Am J Surg Pathol* 1993, 17:820-9.
- 19) Trigonis, C.; Cedemark, B.; Willems J. et al: Parathyroid carcinoma. Problems in diagnosis and treatment. *Clin Oncol* 1984, 10: 11-9.
- 20) Delgado, B.: Carcinoma de paratiroides con hiperparatiroidismo primario. Primera observación nacional. *Cir. Uruguay* 1995; 65:187-90.