

CASO CLÍNICO

## Hiperparatiroidismo primario con compromiso esquelético grave. Un caso de carcinoma paratiroideo

Lorena Ríos S<sup>1</sup>, Jorge Sapunar Z<sup>1</sup>, Iván Roa E<sup>2</sup>.

### *Primary hyperparathyroidism with severe skeletal involvement in one patient with parathyroid carcinoma*

*Parathyroid carcinoma is an uncommon cause of primary hyperparathyroidism; however, when this condition is severe, cancer must be suspected. We report on a 28-year-old male with severe hypercalcemia, cachexia, acute pancreatitis, urolithiasis, anemia and a severe skeletal involvement with multiple fractures. The patient had a 4-cm parathyroid tumor, that was surgically excised, along with the ipsilateral thyroid lobe. During the postoperative period, he had a severe and prolonged hungry bone syndrome, with a slow recovery of fractures, with functional and anatomical sequelae in the extremities. PTH levels were adequate for the serum calcium during the 16 months of follow-up (Rev Méd Chile 2005; 133; 77-81).*

**(Key-words):** Hypercalcemia; Hyperparathyroidism; Parathyroid neoplasms

Recibido el 2 de agosto, 2004. Aceptado el 29 de septiembre, 2004.

<sup>1</sup>Unidad de Endocrinología, Departamento de Medicina Interna y Departamento de <sup>2</sup>Anatomía Patológica, Facultad de Medicina, Universidad de la Frontera.

La presentación clínica del hiperparatiroidismo primario ha cambiado en las últimas décadas, correspondiendo, la mayoría de las veces, a casos oligosintomáticos o asintomáticos. Si bien el cáncer de paratiroides da origen a menos de 1% de los casos de hiperparatiroidismo primario, debemos considerar su diagnóstico en enfermedades con gran intensidad clínica<sup>1</sup>.

Comunicamos el caso de un hombre joven con hiperparatiroidismo primario asociado a fracturas patológicas múltiples, caquexia, pancreatitis aguda, anemia y litiasis urinaria. La sospecha

clínica de carcinoma paratiroideo en el preoperatorio favoreció un adecuado manejo quirúrgico y la remisión de la enfermedad.

#### CASO CLÍNICO

Hombre de 28 años, de procedencia rural, que fue hospitalizado en el Hospital Hernán Henríquez Aravena de Temuco en abril de 2002 por pancreatitis aguda, precedida de compromiso del estado general, anorexia, náusea y baja de peso los últimos 3 meses. En el examen físico destacaban caquexia y signos carenciales. La ecografía abdominal mostraba doble litiasis renal izquierda y en el laboratorio destacaban: calcemia 15,1 mg/dL,

Correspondencia a: Lorena Ríos S. Departamento de Medicina Interna. Manuel Montt 112, 4° Piso, Temuco. Fono: (45)325755. E-mail: lprios@yahoo.com

**Tabla 1. Exámenes de laboratorio al ingreso y durante 16 meses de seguimiento post cirugía**

Examen	Ingreso	Día 4	Día 42	Mes 4	Mes 6	Mes 10	Mes 16
Hematocrito (%)	19,1	-	-	27	-	-	40
Creatininemia (mg/dL)	1,24	0,7	-	-	0,8	-	0,8
Calcemia (mg/dL)	12,8	6,6	6,0	8,5	7,8	8,2	8,8
Calcemia corregida (mg/dL)	14	7,7	7,2	8,5	7,8	8,2	8,0
Fosfemia (mg/dL)	2,5	2,7	2,5	-	3,7	3,9	3,1
Fosfatasas alcalinas (U/L)	1915	3699	1346	1111	1568	807	635
PTH intacta (pg/mL) (VN: 12-55)	1.618,2	71	95,6	64,3	102,8	-	-

fosfatemia 1,2 mg/dL y fosfatasas alcalinas (FA) 5.713 U/L. Se manejó con solución fisiológica y furosemida intravenosa, disminuyendo la calcemia hasta 12,1 mg/dL, pero al 6º día de hospitalización el paciente y su familia solicitaron el alta. En su domicilio se agregó debilidad muscular progresiva y fracturas espontáneas de húmero izquierdo y ambos fémures, que lo postraron en cama, aceptando ser hospitalizado en julio de 2002. Al examen físico se detectaron fracturas desplazadas en ambos húmeros y fémures y en el cuello un nódulo de 4 cm en relación al lóbulo tiroideo izquierdo, sin palpase adenopatías. Los exámenes de laboratorio se resumen en la Tabla 1. En las radiografías de huesos largos se encontraron elementos sugerentes de osteítis fibrosa quística y fracturas en el tercio proximal de ambos fémures y húmeros (Figura 1). La tomografía axial computada de cuello demostró un nódulo sólido, hipodenso, bien delimitado, de 3 cm de diámetro mayor, que desplazaba hacia anterior al polo inferior del lóbulo tiroideo izquierdo. La cintigrafía con Tc 99m Sestamibi fue compatible con tejido paratiroideo izquierdo anormal.

Se trató con suero fisiológico asociado a furosemida intravenosa, inhalaciones de calcitonina y alendronato 10 mg/día por 7 días, por la dificultad en mantener la calcemia bajo 12 mg/dL. Con la sospecha clínica de un carcinoma de paratiroides, el paciente fue sometido a cirugía, encontrándose un tumor paratiroideo de 4 por 2,3 cm, incluido en el lóbulo tiroideo izquierdo. No se logró identificar las otras paratiroides. El tumor paratiroideo y el lóbulo tiroideo izquierdo fueron extirpados en bloque. La histología confirmó el diagnóstico de cáncer de paratiroides por la presencia de invasión capsular y vascular sanguínea

(Figuras 2 y 3). La expresión inmunohistoquímica para proteína de retinoblastoma fue negativa y el índice de expresión del antígeno ki 67 en células tumorales fue 5%. El tumor presentó un patrón aneuploide en la citometría de flujo.



FIGURA 1. Radiografía de húmero derecho e izquierdo. Se observa intensa osteopenia, pérdida ósea cortical y áreas líticas con aspecto de quistes y de tumores pardos. Fractura desplazada del tercio distal del húmero izquierdo.

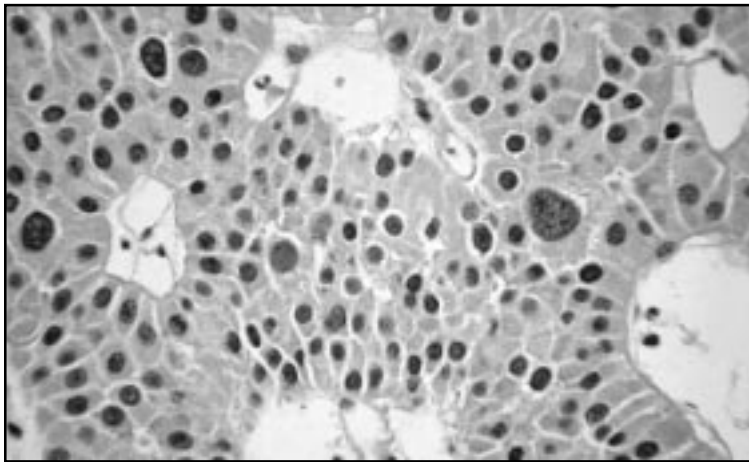


FIGURA 2. Tumor paratiroideo constituido por células principales que presentan variaciones de forma y tamaño, marcadas atipias y disposición trabecular y sinusoidal (HE X 200).

En el postoperatorio, el paciente evolucionó con un síndrome de hueso hambriento intenso, llegando al nadir de calcemia en el 8º día y de fosfemia en el 2º día. Junto al calcio oral y calcitriol, fue necesario aportar calcio parenteral en dosis de 3-10 g/día durante 5 semanas. Durante 16 meses de seguimiento post cirugía, con aporte oral de 3 a 4 g/día de calcio elemental, asociado a vitamina D, el paciente se ha mantenido sin síntomas de hipocalcemia, con calcemias entre 7,5 y 8,8 mg/dL y fosfemias menores a 4 mg/dL. Los niveles de fosfatasas alcalinas persisten elevados aunque en declinación y los de PTH intacta se han mantenido discretamente sobre lo normal pero concordantes con las calcemias (Tabla 1).

Se le insertaron clavos endomedulares en ambos fémures, procedimiento que fracasó por las características del hueso. El paciente recibió rehabilitación kinésica, logrando caminar con apoyo de muletas al cabo de 14 meses. Las fracturas consolidaron espontáneamente, pero con importante deformidad de las 4 extremidades. Actualmente el paciente camina con apoyo y tiene buena funcionalidad de sus extremidades superiores.

#### DISCUSIÓN

El carcinoma paratiroideo es una enfermedad agresiva, con recurrencias frecuentes (42-67%) que ocurren en promedio a los 3 años<sup>2,3</sup>. La supervivencia a 5 años varía entre 40% y 85%<sup>1-4</sup>. El pronóstico depende de la efectividad de la cirugía

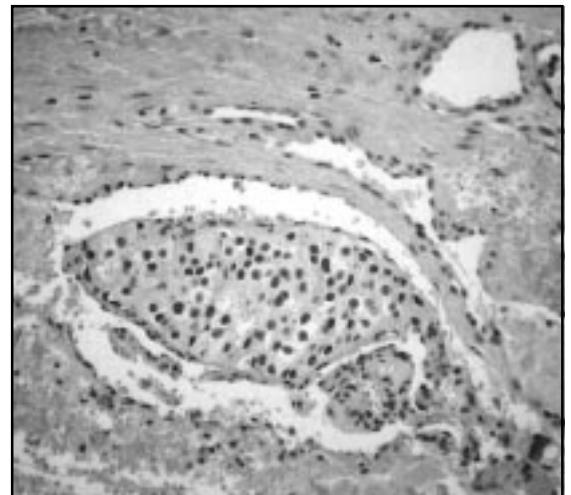


FIGURA 3. Permeación tumoral vascular sanguínea de vasos de la cápsula. El brote tumoral se encuentra en el lumen vascular (HE X 100).

inicial, que constituye la única posibilidad de curación<sup>2</sup>. Se recomienda explorar las cuatro paratiroides, resecaando en bloque el tumor paratiroideo con el lóbulo tiroideo y tejidos contiguos, conservando la integridad de la cápsula. La disección ganglionar está indicada según los hallazgos operatorios<sup>1,2,5</sup>.

Establecer el diagnóstico durante la cirugía no es fácil, ya que el aspecto característico del cáncer de paratiroides (tumor grisáceo, multilobulado, de consistencia aumentada, con cápsula fibrosa den-

sa y adherente a las estructuras vecinas) se encuentra sólo en 50% de los casos y la biopsia intraoperatoria no permite establecer la naturaleza maligna de la lesión<sup>3,5</sup>. Por estas razones, es importante tener un alto índice de sospecha clínica preoperatoria<sup>1</sup>.

El sello del hiperparatiroidismo primario por carcinoma paratiroideo es la severidad clínica, siendo frecuentes la osteítis fibrosa quística, compromiso renal, pancreatitis aguda y anemia. Los niveles de calcemia, fosfatasas alcalinas y de PTH son más elevados que en las etiologías benignas. El tumor cervical palpable se encuentra hasta en 76% de los casos, siendo raro en adenomas paratiroides<sup>1</sup>. Nuestro paciente reunía todos estos elementos, lo que nos indujo tempranamente a sospechar el diagnóstico de carcinoma de paratiroides y optar por la tumorectomía en bloque.

Para el diagnóstico definitivo de carcinoma paratiroideo el único criterio patognomónico es la invasión a otros tejidos. Los criterios histopatológicos clásicos son poco sensibles y específicos. La invasión capsular y vascular son los elementos morfológicos que tienen mejor correlación con la recurrencia tumoral, ambos presentes en nuestro paciente<sup>6,7</sup>. Hasta ahora, los marcadores tumorales y moleculares tampoco permiten diferenciar el adenoma del carcinoma paratiroideo, aunque la expresión inmunohistoquímica de la proteína del gen Retinoblastoma, el Ki 67 y otros, podrían ser de ayuda diagnóstica<sup>8-11</sup>. En nuestro paciente ambas técnicas resultaron compatibles con carcinoma<sup>8,10</sup>. El tumor presentó aneuploidía en la citometría de flujo, lo que es más frecuente en carcinoma, sin embargo, esta técnica no permite diferenciar lesiones benignas de malignas y tiene valor principalmente como marcador pronóstico<sup>2,12</sup>.

Lo más llamativo del caso clínico fue la intensidad del compromiso esquelético. Este puede atribuirse a la gran elevación de PTH, que alcanzó casi 30 veces el límite alto del rango de referencia y, también, al largo tiempo de exposición al exceso de PTH producto de la consulta tardía. Es posible, además, que una deficiencia asociada de vitamina D haya contribuido a la destrucción esquelética, aunque no podemos asegurarlo, ya que no dispusimos de su medición. El paciente tenía una dieta carente en lácteos y

cárneos, se encontraba desnutrido y había permanecido meses postrado en cama. En reportes de hiperparatiroidismo primario en India, es altamente prevalente la osteítis fibrosa quística sintomática asociada a fracturas múltiples<sup>13,14</sup>. En estos pacientes se ha encontrado una correlación negativa entre el nivel de calcidiol y la gravedad del hiperparatiroidismo y la magnitud del compromiso óseo<sup>13</sup>.

En el postoperatorio el paciente presentó un síndrome de hueso hambriento, diagnóstico basado en la aparición de hipocalcemia asociada a hipofosfemia y niveles de PTH discretamente elevados. Este síndrome se debe al brusco cambio en el metabolismo óseo después de extirpar la fuente de exceso de PTH. El hueso pasa de un estado de desmineralización progresiva a otro de intensa remineralización de la matriz ósea con la consecuente caída de la calcemia y fosfemia, las que pueden ser muy intensas. Por ello, se debe estar atento a esta situación en el postoperatorio, especialmente cuando existen factores predictores de su ocurrencia, como son la osteítis fibrosa quística, niveles muy elevados de FA y tumor paratiroideo grande, todos presentes en nuestro paciente<sup>15</sup>. Además de su intensidad, el síndrome de hueso hambriento ha sido muy prolongado (más de 16 meses) con lenta recuperación de las fracturas. Esto concuerda con lo descrito en otros casos con compromiso óseo de similar magnitud<sup>14</sup>. Se ha sugerido que el uso preoperatorio de bifosfonatos podría prevenir el desarrollo de hipocalcemia aguda en el postoperatorio, lo que se especula se debería a un efecto inhibitorio de la mineralización ósea de estas drogas<sup>16</sup>. En nuestro paciente, quien utilizó alendronato durante una semana previo a la cirugía, no se previno el síndrome de hueso hambriento; aunque la hipocalcemia pudiera haber sido más precoz, intensa o sintomática si no lo hubiera recibido. Además se desconoce y debiera considerarse la posibilidad de que el uso de un bifosfonato retarde o disminuya la recuperación de masa ósea.

El desarrollo de hipocalcemia postoperatoria puede considerarse un indicador de éxito quirúrgico. El nivel de PTH postoperatorio se ha mantenido en valores discretamente elevados, lo que puede interpretarse como una respuesta fisiológica de las paratiroides remanentes a la hipocalcemia. La resección del tumor fue comple-

ta y dada la persistencia de niveles de PTH adecuados para los niveles de calcemia, es muy probable que nuestro paciente se encuentre curado del carcinoma de paratiroides. Sin embargo, no

existen criterios definitivos de curación de la enfermedad, y debido al curso indolente de este tipo de tumores, pueden ocurrir recurrencias tardías<sup>2</sup>.

#### REFERENCIAS

1. SHANE E. Parathyroid Carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86: 485-93.
2. SANDELIN K, AUER G, BONDESON L, GRIMELIUS L, FANERBO L-O. Prognostic Factors in Parathyroid Cancer: A Review of 95 Cases. *World J Surg* 1992; 16: 724-31.
3. WYNNE A, VAN HEERDEN J, CARNEY A, FITZPATRICK L. Parathyroid Carcinoma: Clinical and Pathological Features in 43 Patients. *Medicine* 1992; 71: 197-205.
4. HUNDHAL S, FLEMING I, FREGMEN A, MENCK H. Two Hundred Eighty- Six Cases of Parathyroid Carcinoma Treated in the U.S. between 1985-1995. A National Cancer Data Base Report. *Cancer* 1999; 86: 538-44.
5. DOTZERATH C, GORETZKI PE, SARBIA M, CUPISTI K, FELDKAMP J, RÖHER H-D. Parathyroid carcinoma: problems in diagnosis and the need for radical surgery even in recurrent disease. *Eur J Surg Oncol* 2001; 27: 383-9.
6. LEVIN K, GALANTE M, CLARK OH. Parathyroid carcinoma versus parathyroid adenoma in patients with profound hypercalcemia. *Surgery* 1987; 101: 649-60.
7. SHANTZ A, CASTEMAN B. Parathyroid carcinoma: a study of 70 cases. *Cancer* 1973; 31: 600-5.
8. CRYNS VL, THOR A, XU H-J, HU S-X, WIERMAN ME, VICKERY AL ET AL. Loss of the retinoblastoma tumor- suppressor gene in parathyroid carcinoma. *N Engl J Med* 1994; 330: 757-61.
9. FARNEBO F, AUER G, FANERBO L-O, TEH BT, TWIGG S, ASPENBLAD U ET AL. Evaluation of Retinoblastoma and Ki-67 Immunostaining as Diagnosis Markers of Benign and Malignant Parathyroid Disease. *World J Surg* 1999; 23: 68-73.
10. CETANI F, PARDI E, VIACAVA P, POLLINA GD, FANELLI G, PICONE A ET AL. A reappraisal of the Rb1 gene abnormalities in the diagnosis of parathyroid cancer. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2004; 60: 99-106.
11. ABBONA GC, PAPOTTI M, GASPARRI G, BUSSOLATI G. Proliferative activity in parathyroid tumors as detected by Ki-67 immunostaining. *Hum Pathol* 1995; 26: 135-8.
12. MALLETT LE. DNA quantitation in the study of parathyroid lesions. A review. *Am J Clin Pathol* 1992; 98: 305-11.
13. MISHRA SK, AGARWAL G, KAR DK, GUPTA SK, MITHAL A, RASATAD J. Unique clinical characteristics of primary hyperparathyroidism in India. *Br J Surg* 2001; 88: 708-14.
14. AGARWAL G, MISHRA SK, KAR DK, SINGH AK, ARYA V, GUPTA SK ET AL. Recovery pattern of patients with osteitis fibrosa cystica in primary hyperparathyroidism after successful parathyroidectomy. *Surgery* 2002; 132: 1075-85.
15. BRASSIER AR, NUSSBAUM SR. Hungry Bone Syndrome: clinical and biochemical predictors of its occurrence after parathyroid surgery. *Am J Med* 1988; 84: 654-60.
16. KUMAR A, RALSTON SH. Biphosphonates prevent the hungry bone syndrome. *Nephron* 1996; 74: 729.